

Марк Ф. Беар
Барри В. Коннорс
Майкл А. Парадизо

НЕЙРОНАУКИ

Исследование мозга

Четвертое издание

Wolters Kluwer

НЕЙРОНАУКИ

Исследование мозга

ЧЕТВЕРТОЕ ИЗДАНИЕ



NEUROSCIENCE
EXPLORING THE BRAIN

FOURTH EDITION

MARK F. BEAR, Ph.D.
Picower Professor of Neuroscience
The Picower Institute for Learning and Memory
Department of Brain and Cognitive Sciences
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts

BARRY W. CONNORS, Ph.D.
L. Herbert Ballou University Professor
Professor of Neuroscience and Chair
Department of Neuroscience
Brown University
Providence, Rhode Island

MICHAEL A. PARADISO, Ph.D.
Sidney A. Fox and Dorothea Doctors Fox Professor of
Ophthalmology and Visual Science
Department of Neuroscience
Brown University
Providence, Rhode Island



НЕЙРОНАУКИ

Исследование мозга

ЧЕТВЕРТОЕ ИЗДАНИЕ



Марк Ф. Беар, д-р наук
Профессор нейронаук (должность спонсируется Пиковером)
Институт обучения и памяти им. Пиковера,
Кафедра исследования мозга и когнитивистики
Массачусетский технологический институт, Кембридж,
Массачусетс

Барри В. Коннорс, д-р наук
Профессор Университета Л. Герберта Баллоу
Профессор нейронаук и глава кафедры нейронаук
Университет Брауна, Провиденс, Роуд Айленд

Майкл А. Парадизо, д-р наук
Профессор офтальмологии и окулистики (должность
спонсируется д-ром Сидни А. Фоксом и д-ром Доротеей Фокс)
Кафедра нейронаук
Университет Брауна, Провиденс, Роуд Айленд

Київ
Комп'ютерне видавництво
"ДІАЛЕКТИКА"
2020

УДК 612.8
Б35

Перевод с английского *Т. В. Иссмаил, В. А. Голингера*

Под редакцией *В. А. Голингера*

Беар, М. Ф., **Коннорс**, Б. У., **Парадизо**, М. А.

Б35 Нейронауки. Исследование мозга, 4-е изд., в трех томах, том 1./ Марк Ф. Беар, Барри У. Коннорс, Майкл А. Парадизо; пер. с англ. Т. В. Иссмаил, В. А. Голингера. — Киев. : "Диалектика", 2020. — 418 с. : ил. — Парал. тит. англ.

ISBN 978-617-7874-13-2 (укр., том 1)
ISBN 978-617-7874-12-5 (укр., многотом.)
ISBN 978-0-781-77817-6 (англ.)

В первом томе настоящего издания рассматриваются основы функционирования мозга и раскрываются принципы и механизмы, отвечающие за развитие, организацию, обработку информации и разнообразные функции нервной системы в целом и головного мозга в частности. Вы узнаете о достижениях современной науки, позволяющей увидеть процессы на уровне клетки, и ознакомитесь с основными направлениями исследования мозга. Книга предназначена для изучающих медицину, нейробиологию, нейрофизиологию, а также для всех, кто интересуется нейронауками.

УДК 612.8

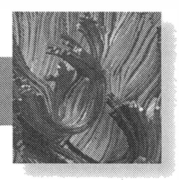
ISBN 978-617-7874-13-2 (укр., том 1)
ISBN 978-617-7874-12-5 (укр., многотом.)
ISBN 978-0-781-77817-6 (англ.)

Оглавление

Содержание

Анне, Дэйвиду и Дэниелу
Эшли, Джастину и Кендалу
Брайану и Джефри
Венди, Беару и Бо

Предисловие



КАК ПОЯВИЛАСЬ ЭТА КНИГА

Уже на протяжении 30 лет мы преподаем курс “Нейронауки: знакомство с нервной системой”, который пользуется большим успехом. В Университете Брауна, где и зародился данный курс, его прослушал примерно каждый четвертый студент. Для одних студентов он стал началом карьеры в нейронауках, для других он был единственным научным курсом, который они проходили в колледже.

Успешность ознакомительной нейронауки отражает восхищение и любопытство, которые мы все проявляем в отношении того, как мы чувствуем, двигаемся, воспринимаем и думаем. Однако, кроме этого, успех данного курса зависит от того, как он преподносится и на что в нем обращается особое внимание. Во-первых, он не предъявляет никаких требований к уровню подготовки студентов, потому что знания в области биологии, химии и физики, необходимые для понимания нейронаук, приобретаются по ходу самого курса. Благодаря такому подходу мы можем быть уверены, что ни один студент не будет отставать. Во-вторых, мы широко используем примеры из реального мира, юмор и шутки, чтобы показать студентам, что это наука интересная, доступная, увлекательная и веселая. В-третьих, курс не охватывает нейробиологию в целом. Он сосредоточен на мозге млекопитающих и, где это возможно, на человеческом мозге. Поэтому курс очень напоминает то, чему обучают большинство студентов-медиков начальных курсов. Подобные курсы сегодня доступны во многих колледжах и университетах на кафедрах психологии, биологии и нейронаук.

Первое издание нашей книги мы подготовили как общедоступный учебник для курса “Нейронауки: знакомство с нервной системой”, в котором описали суть предмета и метод преподавания, сделавший курс таким успешным. Основываясь на отзывах студентов и наших коллег из других университетов, мы расширили второе издание, включив в него больше тем по поведенческим нейронаукам и добавив новые сведения, которые помогут студентам лучше понять строение мозга. В третьем издании мы сократили главы там, где это возможно, уделяя больше внимания общим принципам и меньше — деталям, и сделали книгу еще более доступной для пользователей, улучшив оформление и качество иллюстраций. Похоже, что мы все делали правильно, потому что сейчас книга по всему миру считается одним из самых популярных изданий для знакомства с нейронауками.

НОВОЕ В ЧЕТВЕРТОМ ИЗДАНИИ

Со времени публикации третьего издания в нейронауках случились просто потрясающие открытия. Расшифровка человеческого генома оправдала свое обещание изменить все, что мы знаем о нашем мозге. Теперь мы можем видеть, как нейроны различаются на молекулярном уровне, и эти знания использовались для разработки революционных технологий по отслеживанию их функций. Были открыты генетические основы многих неврологических и психиатрических расстройств. Методы генной инженерии сделали возможным создание животных моделей для исследования того, как гены и генетически определенные схемы влияют на работу мозга. Клетки кожи пациента были трансформированы в стволовые клетки, а те были трансформированы в нейроны, что позволило нам понять, как нарушаются клеточные функции при болезнях и как можно восстанавливать мозг. Новые технологии визуализации и вычисления делают реальной мечту о создании схемы всего человеческого мозга. Целью четвертого издания было сделать эти и многие другие восхитительные открытия доступными для студентов, впервые знакомящихся с нейронауками.

Все авторы являются нейроучеными, и мы хотим, чтобы наши студенты понимали всю прелесть исследования мозга. Уникальной особенностью нашей книги являются врезки "Дорогой открытий", в которых известные нейроученые рассказывают истории о своих собственных открытиях. Эти эссе имеют несколько целей: описать непередаваемые ощущения первооткрывателя, продемонстрировать важность упорной работы и терпения (а также везения и интуиции!), показать человеческую сторону науки, развлечь и вдохновить читателя. Мы сохранили эту традицию в четвертом издании, в подготовке которого участвовали 26 ученых, в том числе нобелевские лауреаты Марио Капекки, Эрик Кандел, Леон Купер, Мей-Бритт Мозер и Эдвард Мозер.

ОБЗОР МАТЕРИАЛА

Нашей целью при написании книги было заложить прочный фундамент общих знаний по нейробиологии. Предполагается, что читатель будет изучать главы по порядку.

В главе 1 мы обратились к истории, чтобы рассказать о базовых принципах функционирования нервной системы и вкратце описать, как сегодня проводятся нейронаучные исследования. Речь также пойдет об этике нейробиологических исследований, в частности тех, в которых используются животные.

В главе 2 мы сосредоточимся главным образом на клеточной биологии нейрона. Эта информация крайне необходима студентам, которые не имеют опыта изучения биологии, но мы также знаем, что наш обзор полезен и для студентов с хорошими базовыми знаниями биологии. После знакомства с клеткой и ее органеллами мы перейдем к обсуждению структурных особенностей, которые делают нейроны и их поддерживающие клетки уникальными, подчеркнув взаимосвязь структуры и функции. Мы также представим некоторые приемы генной инженерии, которые обычно используются нейроучеными для изучения функционирования различных типов нервных клеток.

Главы 3 и 4 посвящены физиологии нейронной мембраны. Мы изложили базовые химические, физические и биологические характеристики, позволяющие нейронам проводить электрические импульсы. Мы обсудим принципы, лежащие в основе нового революционного метода оптогенетики.

В главах 5 и 6 речь идет о межнейронных связях, в частности о химической синаптической передаче. В главе 5 представлены общие принципы химической синаптической передачи, а глава 6 более подробно освещает нейромедиаторы и механизмы их действия. Мы также опишем методы, применяемые сегодня для изучения химии синаптической передачи.

В главе 7 описывается макроанатомия нервной системы. Здесь мы сосредоточимся на общем плане организации нервной системы млекопитающих, отследив эмбриональное развитие мозга. Мы покажем, что особенности человеческого мозга являются простыми разновидностями общего плана, применимого ко всем млекопитающим. Мы представим вам кору мозга и новую отрасль нейронаук — коннектомику.

Приложение к главе 7 охватывает поверхностную и послойную анатомию срезов головного мозга, спинного мозга, автономной нервной системы, черепных нервов и кровоснабжения мозга. Контрольные вопросы помогут студентам выучить терминологию. Анатомия представлена избирательно, на базовом уровне. Как оказалось, студенты любят изучать анатомию.

ПОМОЩЬ СТУДЕНТАМ В ОБУЧЕНИИ

Наша книга не является исчерпывающим руководством. Она задумывалась как доступный учебник, знакомящий студентов с важнейшими принципами нейронауки. Чтобы помочь студентам в изучении материала, мы разнообразили подачу информации с помощью следующих приемов.

- **Краткое изложение главы, а также вступление и заключительные примечания.** Эти элементы предшествуют каждой главе, закладывают основу и предоставляют материал с более широкой точки зрения.

- **Врезки “Это интересно”.** Эти врезки разработаны для представления значимости материала в ежедневной жизни студентов.
- **Врезки “На переднем крае науки”.** Здесь предлагается более сложный материал, изучение которого необязательно в ознакомительном курсе; мы включили его для тех студентов, желающих глубже изучить вопрос.
- **Врезки “Дорогой открытий”.** Эти короткие эссе, написанные передовыми исследователями, демонстрируют широкий спектр открытий и комбинацию тяжелой работы и счастливого случая, которые привели к открытиям. Эти секции персонализируют научные исследования и углубляют понимание читателем материала главы и его применение.
- **Ключевые термины и глоссарий.** Нейронаука имеет собственный язык, и чтобы понимать его, вы должны изучить терминологию. В тексте каждой главы важные термины выделены жирным шрифтом. Для облегчения запоминания эти термины представлены в виде списка в конце каждой главы в алфавитном порядке. Те же термины вместе с определениями собраны в конце книги в глоссарии.
- **Вопросы для самопроверки.** В конце каждой главы есть короткий список обзорных вопросов, разработанных специально, чтобы стимулировать мышление и помочь студентам интегрировать новый материал.
- **Дополнительная литература.** В конце каждой главы вы найдете список относительно недавних обзорных статей (на английском языке).
- **Внутренние обзоры нейроанатомических терминов.** В главе 7, посвященной анатомии нервной системы, повествование периодически прерывается краткими словарями для самоконтроля, которые способствуют усвоению материала. В приложении к главе 7 представлен расширенный опросник в виде рабочей тетради с заданиями.
- **Цветные иллюстрации.** Мы считаем, что сила иллюстраций не в том, чтобы заменить собой тысячу слов, а в том, чтобы каждая из них несла одну конкретную мысль. Первое издание этой книги установило новый стандарт иллюстраций в нейронаучных работах. Четвертое издание отражает улучшение дизайна многих рисунков из предыдущих изданий, а также включает множество новых потрясающих иллюстраций. В книге иллюстрации представлены в черно-белом варианте, а полноцветные иллюстрации размещены на сайте по адресу `http://go.dialektika.com/neuroscience`, где их можно изучать более подробно — увеличивать, сравнивать, переносить на более удобные носители.

Благодарности



В далеком 1993 году, когда мы взялись за написание первого издания книги, нам посчастливилось работать в тесной близости с группой весьма целеустремленных и талантливых людей — Бэтси Дилерния (Betsy Dilernia), Кэтлин и Робом Дакуоллами (Caitlin and Rob Duckwall) и Сьюзан Мигер (Suzanne Meagher), — которые помогли нашей книге добиться успеха. Бэтси оставалась нашим редактором при работе с первыми тремя изданиями. Большей частью нашего успеха мы обязаны ее экстраординарным усилиям по улучшению ясности изложения и оформления книги. Заслуженный выход Бэтси на пенсию вызвал смятение в команде авторов, но благодаря счастливой случайности мы встретили Тома Лохааса (Tom Lochhaas), который взялся за работу над четвертым изданием. Том, который и сам пишет книги, разделял внимание Бэтси к деталям и не позволял нам лениво почивать на лаврах. Мы гордимся четвертым изданием нашей книги и несказанно благодарны Тому за то, что не позволил нам снизить высокие стандарты качества. С нашей стороны было бы непростительным упущением не поблагодарить его также за хорошее настроение и терпение, несмотря на загруженный график и периодические отвлечения авторов.

Следует упомянуть, что, несмотря на годы работы — *21 год!*, мы смогли продолжить сотрудничество с Кэтлин, Робом и Сьюзан и в этом издании. Dragonfly Media Group, принадлежащая Кейтлин и Робу, с помощью и при координации Дженифер Клементс (Jennifer Clements) предоставила концепцию иллюстрирования книги, и ее результаты говорят сами за себя. Художники просто взяли наши идеи, порой расплывчатые, и превратили их в прекрасную реальность. Качество рисунков всегда было в приоритете у авторов, и мы очень рады, что они снова представили творческую программу, которая позволит нам и впредь наслаждаться званием одной из самых богато иллюстрированных в мире книг по нейронаукам. Наконец, мы в неоплатном долгу перед Сьюзан, которая помогала нам на каждом шагу. Без ее невероятной помощи, поддержки и преданности этому проекту книга никогда бы не вышла. “Сьюзан — ты лучшая (по-прежнему)!” — это утверждение сегодня справедливо точно так же, как и в 1993 году.

В текущем издании мы имеем удовольствие поблагодарить нового члена нашей команды, Линду Францис (Linda Francis). Линда руководит проектами в издательстве *Lippincott Williams & Wilkins* и тесно сотрудничала с нами

от начала до самого конца, помогая выдерживать достаточно жесткий график. Ее эффективность, гибкость и чувство юмора были высоко оценены всеми. Линда, нам очень понравилось работать с тобой!

В издательском деле редакторы приходят и уходят с пугающей частотой. Но один старший редактор в *Lippincott Williams & Wilkins* придерживается своего курса и остается непоколебимой сторонницей нашего проекта: Эмили Лупаш (Emily Lupash). Мы благодарны Эмили и всем сотрудникам ее отдела за терпение и целеустремленность в работе над этой книгой.

Мы вновь хотим поблагодарить создателей и нынешних кураторов нейронаучной программы для студентов в Университете Брауна. Мы благодарим Митчела Гликстайна (Mitchell Glickstein), Форда Эбнера (Ford Ebner), Джеймса Макилвейна (James McIlwain), Леона Купера (Leon Cooper), Джеймса Андерсона (James Anderson), Лесли Смита (Leslie Smith), Джона Донохью (John Donoghue), Боба Патрика (Bob Patrick) и Джона Стайна (John Stein) за усилия, которые они приложили, чтобы поднять преподавание нейронаук в Университете Брауна на уровень высокой науки. Также мы благодарны Себастьяну Сеунгу (Sebastian Seung)и Монике Линден (Monica Linden) за их инновационный вклад в развитие ознакомительной нейронауки в Массачусетском технологическом институте. Моника, которая сейчас преподает на кафедре нейронаук университета Брауна, также сделала множество предложений по улучшению четвертого издания книги, за что мы ей очень благодарны.

Мы также очень высоко ценим исследовательскую поддержку, которую на протяжении всех этих лет нам оказывали Национальный институт здоровья, фонд Белого дома, фонд Альфреда П. Слоана, фонд Клингенштейна, фонд Чарльза А. Дана, Национальный научный фонд, фонд Кека, научная программа “Рубежи человека”, управление военно-морских исследований, DARPA, фонд Симонса, фонд JPB, Институт обучения и памяти им. Пиковера, Брауновский институт наук о мозге и Медицинский институт Говарда Хьюза.

Мы благодарны нашим коллегам с кафедры нейронаук Университета Брауна и с кафедры мозга и когнитивных наук Массачусетского технологического института за постоянную поддержку и полезные советы. Мы признательны безымянным, но очень полезным, коллегам из других институтов, которые комментировали предыдущие издания книги. Мы искренне благодарны ученым, которые предоставили нам рисунки с изображением результатов своих исследований, в частности Сатраджиту Гошу (Satrajit Ghosh) и Джону Габриели (John Gabrieli) за потрясающее изображение, украшающее обложку данного издания. Кроме того, улучшить четвертое издание нам помогли студенты и коллеги, предоставляя информацию о последних открытиях, указывая на ошибки в предыдущих изданиях

и предлагая более удачные способы описания и изображения ключевых принципов. Особая благодарность Питеру Кинду (Peter Kind) из Эдинбургского университета и Вэйфэн Сюй (Weifeng Xu) из Массачусетского технологического института.

Мы признательны многим нашим коллегам, которые предложили свои истории для "Дороги открытий". Вы нас вдохновляете!

Мы благодарим наших любимых — не только за то, что они поддерживали нас бессчетное количество вечеров и выходных, пока мы готовили эту книгу, но и за их воодушевление и за полезные советы по ее усовершенствованию.

Наконец, мы хотим отдать должное тысячам студентов, которым мы имели честь преподавать нейронауки на протяжении последних 35 лет.

Авторы врезок “Дорогой открытий”



Марио Капекки, доктор наук
Университет Юты
Медицинский институт Говарда Хьюгса
Таргетирование генов у мышей

Крис Миллер, доктор медицины
Университет Брэндайса
Медицинский институт Говарда Хьюгса
Волтхем, Массачусетс
В ионном канале – наощупь

Георг Нагель, доктор наук
Университет Вюрцбурга
Вюрцбург, Германия
Открытие канальных родопсинов

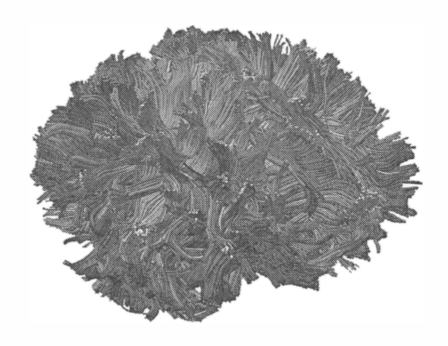
Кристен М. Харрис, доктор наук
Университет Техаса
Остин, Техас
Из любви к дендритным шипам

Себастьян Сеунг, доктор наук
Принстонский университет
Принстон, Нью-Джерси
Связь с коннектомом

Соломон Г. Снайдер, доктор медицины
Медицинская школа университета Джона Хопкинса
Балтимор, Мэриленд
Открытие опиатных рецепторов

Изображения





Обложка: изображение живого человеческого мозга, полученное с помощью магнитно-резонансной томографии, демонстрирующее диффузию молекул воды. Диффузия воды в мозге происходит преимущественно вдоль пучков аксонов. Аксоны являются "проводкой" нервной системы и проводят электрические импульсы, генерируемые клетками мозга. Следовательно, это изображение выявляет некоторые пути дальнего сообщения между различными частями мозга. Изображение, полученное в Центре биомедицинской визуализации Антинула А. Мартиноса в Массачусетском технологическом институте, было подвержено компьютерной обработке таким образом, чтобы отобразить пучки аксонов, следующих вместе, в виде псевдоокрашенных нитей. Цвета различаются в зависимости от направления диффузии воды. (*Источник:* изображение любезно предоставили Satrajit Ghosh и John Gabrieli, McGovern Institute for Brain Research and Department of Brain and Cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology.)

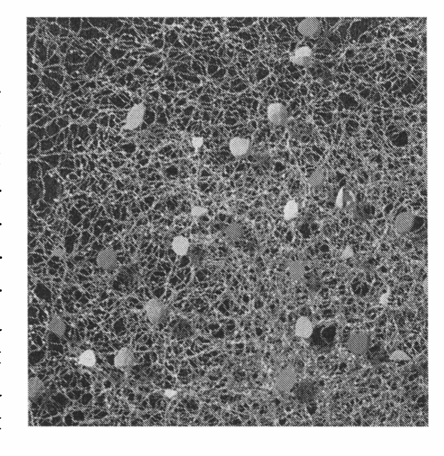


Рисунок перед главой 1: нейроны и их отростки. С помощью электронного микроскопа была проведена серия снимков небольшого фрагмента сетчатки по мере выполнения тонких срезов. Затем компьютерный алгоритм с участием тысяч пользователей, играющих в онлайн-игру EyeWire, создал реконструкцию каждого нейрона и его синаптических соединений — коннектом данного фрагмента ткани. На данном изображении нейроны были псевдоокрашены компьютером, а их нейриты, аксоны и дендриты каждой клетки показаны на всем их протяжении. (*Источник:* изображение любезно предоставили Sebastian Seung, Princeton University, и Kris Krug, Pop Tech.)

ОТ ИЗДАТЕЛЬСТВА

Вы, читатель этой книги, — ее главный критик и комментатор. Мы ценим ваше мнение и хотим знать, что мы сделали правильно, что можно было сделать лучше и что еще вы хотели бы увидеть изданным нами. Нам интересно услышать и любые другие ваши замечания в наш адрес.

Мы ждем ваших комментариев и надеемся на них. Вы можете прислать нам электронное письмо или зайти на наш веб-сайт и оставить свои замечания там. Одним словом, любым удобным для вас способом дайте нам знать, нравится или нет вам эта книга, а также выскажите свое мнение о том, как сделать наши книги более интересными для вас.

Отправляя письмо или оставляя сообщение, не забудьте указать название книги и ее авторов, а также ваш электронный адрес. Мы внимательно ознакомимся с вашим мнением и обязательно учтем его при отборе и подготовке к изданию следующих книг.

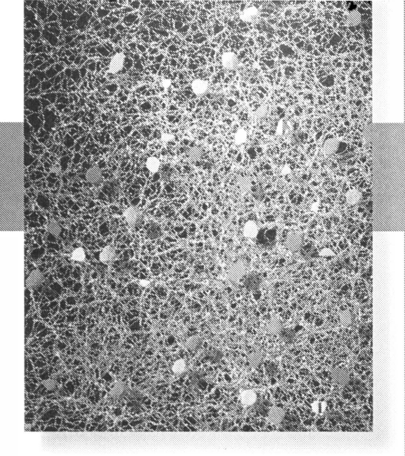
Наши электронные адреса:

E-mail: `info.dialektika@gmail.com`
WWW: `http://www.dialektika.com`



Все иллюстрации к книге в цветном варианте доступны по адресу:
`http://go.dialektika.com/neuroscience`

ТОМ 1



Основы

ГЛАВА 1

Нейронауки: прошлое, настоящее и будущее

В этой главе...

ВСТУПЛЕНИЕ

Люди обязаны знать, что лишь из мозга они получают радость и восторг, смех и торжество, грусть и печаль, подавленность и стенания. И с его же помощью мы особым образом приобретаем мудрость и знания, видим и слышим, знаем, что есть ложь и что есть правда, что хорошо и что плохо, что красиво и что нет... Но этот же орган вызывает у нас безумие и бред, страх и ужас... Все это мы получаем от мозга, если он не здоров... Именно поэтому я считаю, что работа мозга является наибольшей силой человека.

Гиппократ "О священной болезни" (IV век до н.э.)

Человеческой природе свойственно проявлять любопытство о том, что мы видим и слышим; почему одни вещи делают нам приятно, а другие больно; как мы передвигаемся; как думаем, учимся, запоминаем и забываем; какова природа гнева и безумия. Нейронаучные исследования проливают свет на эти тайны, и как раз об этих исследованиях пойдет речь в данной книге.

Слово "нейронауки" сравнительно молодое. Нейронаучное сообщество, объединение профессиональных нейроученых, было основано относительно недавно, в 1970 г. Изучение мозга, однако, так же старо, как и собственно наука. Исторически так сложилось, что ученые, посвятившие себя исследованию нервной системы, пришли к ней из других научных дисциплин: медицины, биологии, психологии, физики, химии, математики. Революция в нейронауках произошла, когда ученые осознали, что наиболее полного понимания работы мозга можно достичь лишь при междисциплинарном подходе, при комбинации традиционных подходов с целью нового синтеза, новых точек зрения. Сегодня большинство людей, принимающих участие в научных исследованиях нервной системы, называют себя нейроучеными. И действительно, какой бы курс вы сейчас ни проходили в своем учебном заведении (будь то биопсихология или нейробиология), практически наверняка ваш преподаватель окажется нейроученым.

Нейронаучное сообщество является одним из самых крупных и быстрорастущих объединений профессиональных нейроученых. Не специализируясь на чем-то одном, исследовательское поле этой организации охватывает практически все естественные науки, ставя нервную систему в качестве общей точки фокуса. Понимание того, как устроен мозг, требует больших знаний – от строения молекулы воды до электрических и химических свойств мозга и того, почему у собаки Павлова выделялась слюна при

звуке колокольчика. Мозг в этой книге будет рассматриваться с широкой точки зрения.

Мы начнем свое путешествие с короткого тура по нейронаукам. Что ученые думали о мозге в разные эпохи? Кем являются современные нейроученые. Каковы их подходы к изучению мозга?

ИСТОКИ НЕЙРОНАУК

Вы наверняка уже знаете, что нервная система — головной мозг, спинной мозг и нервы тела — крайне важны для жизни в целом и позволяют вам чувствовать, двигаться и мыслить. Но откуда же взялось это знание?

Существуют доказательства того, что даже наши доисторические предки понимали жизненно важную роль мозга. В археологических документах есть множество упоминаний о черепах гоминидов, которым более миллиона лет, на которых были найдены следы смертельных повреждений черепа, вероятнее всего, нанесенные другими человекообразными приматами. Уже 7000 лет назад люди просверливали отверстия в черепах других людей (процедура, называемая *трепанацией*), очевидно, не с целью убийства, а для лечения (рис. 1.1). На этих черепах были найдены следы заживления, что свидетельствует о том, что процедура проводилась на живых людях, а не в качестве посмертного ритуала. Некоторые люди, очевидно, пережили несколько операций на черепе. Цель этих древних хирургов пока не совсем ясна, однако предполагалось, что такая процедура могла проводиться с целью лечения головной боли или психических расстройств, а также что она давала путь выхода для злых духов.

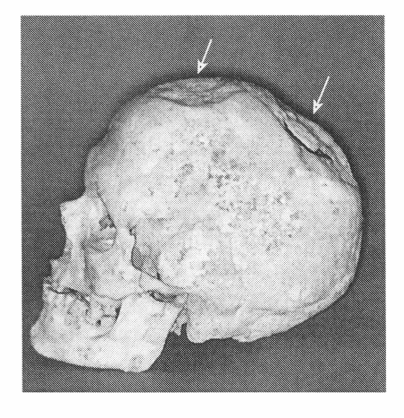


Рис. 1.1. **Свидетельство доисторических операций на мозге.** Этот череп мужчины, которому 7000 лет, был прижизненно вскрыт хирургическим способом. Стрелки указывают на места трепанаций. (*Источник:* Alt et al., 1997, Fig. 1a)

Восстановленные записи врачей Древнего Египта, которым практически 5000 лет, указывают на то, что они были хорошо знакомы с многими симптомами повреждений мозга. Однако также ясно, что сердце, а не мозг,

считалось обителью души и хранилищем воспоминаний. На самом деле в то время как остальные органы тщательно консервировались для загробной жизни, мозг просто удалялся через ноздри и выбрасывался. Мнение о том, что сердце является обителью сознания и разума, серьезно не оспаривалось вплоть до времен Гиппократа.

Взгляды на мозг в Древней Греции

Подумайте над тем, что различные части вашего тела выглядят по-разному, потому что служат для разных целей. Например, наши стопы и кисти сильно различаются: с помощью стоп мы передвигаемся, а при помощи кистей манипулируем объектами. Таким образом, существует весьма четкая *связь между структурой и функцией*. Различия во внешнем виде подразумевают различия в функциях.

Что мы можем узнать о функции головы из ее структуры? Беглый осмотр и несколько быстрых экспериментов (например, закрывание глаз) дают нам понять, что структуры головы специализируются на ощущении окружающей среды с помощью глаз и ушей, носа и языка. Даже грубое вскрытие может проследить пути нервов от этих органов сквозь череп прямо к мозгу. Какое заключение о мозге можно сделать на основании этих наблюдений?

Если вы ответили, что мозг является органом чувств, то вы пришли к тому же выводу, что и несколько греческих ученых в IV веке до н.э. Самым влиятельным из них был Гиппократ (460–379 гг. до н.э.), отец западной медицины, который считал, что мозг не только участвует в чувственном восприятии, но также является вместилищем разума.

Однако такое мнение не было широко распространено. Известный греческий философ Аристотель (384–322 гг. до н.э.) был уверен, что сердце является центром разума. Какую же функцию Аристотель присвоил мозгу? Он считал его радиатором для охлаждения крови, перегреваемой кипящим сердцем. Следуя этому, рациональный человеческий темперамент объяснялся большой охладительной емкостью нашего мозга.

Взгляды на мозг во времена Римской империи

Самой значимой фигурой Римской медицины был греческий врач и писатель Гален (130–200 гг. н.э.), перенявший взгляды Гиппократа на функции мозга. Будучи врачом гладиаторов, он был свидетелем печальных последствий повреждений головного и спинного мозга. Однако, скорее всего, мнение Галена о мозге сформировалось в результате многократных и тщательных вскрытий животных. На рис. 1.2 изображен мозг овцы, одного из излюбленных объектов исследований Галена. Хорошо видны две части: *большой мозг* спереди и *мозжечок* сзади. (Структура мозга описана в главе 7.)

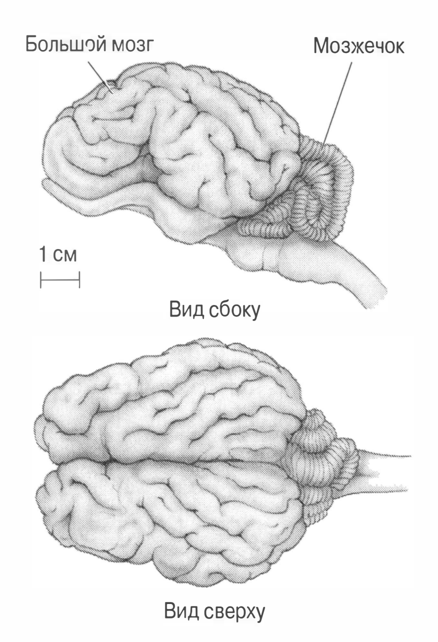


Рис. 1.2. **Мозг овцы.** Обратите внимание на расположение и внешний вид большого мозга и мозжечка

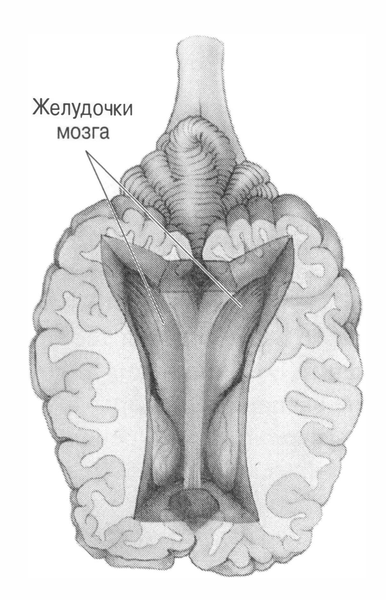


Рис. 1.3. **Вскрытый мозг овцы, показаны желудочки**

Точно так же, как мы поняли функции кистей и стоп, глядя на их структуру, Гален пытался понять функции мозга и мозжечка, изучая их структуру. Касаясь вскрытого мозга пальцем, он узнал, что мозжечок по своей структуре жестче, а большой мозг – мягче. Из этого наблюдения Гален пришел к выводу, что мозг должен получать информацию о чувствительности, а мозжечок – командовать мышцами. Откуда такое разграничение? Он определил, что для возникновения воспоминаний в мозге должна запечатлеться чувственная информация. Естественно, это должно происходить в рыхлом большом мозге.

Какими бы нелепыми не казались его заключения, размышления Галена были не так уж далеки от правды. На самом деле большой мозг главным образом задействован в чувствительности и восприятии, в то время как мозжечок является главным образом центром управления движениями. Более того, мозг является хранилищем памяти. Мы еще убедимся, что это не единственный исторический пример в нейронауках, когда верное заключение было получено путем неверных рассуждений.

Каким образом мозг воспринимает чувственные ощущения и двигает конечностями? Гален вскрыл мозг и узнал, что он полый (рис. 1.3). В этих полостях, называемых *желудочками* (подобно камерам сердца), была

жидкость. Для Галена это открытие идеально подтверждало его теорию о том, что тело управляется в зависимости от баланса четырех жидкостей, или гуморов. Чувства и движения возникали вследствие перемещения жидкостей к желудочкам мозга или от них по нервам, которые, подобно кровеносным сосудам, считались полыми трубками.

Взгляды на мозг от эпохи Возрождения до XIX века

Взгляды Галена на мозг были преобладающими на протяжении почти 1500 лет. Во времена эпохи Возрождения великий анатом Андреас Везалий (1514–1564) еще больше детализировал строение мозга (рис. 1.4). Однако желудочковая теория работы мозга в целом не ставилась под сомнение. Эта концепция даже укрепилась в начале XVII века, когда французские экспериментаторы создали гидравлически управляемые устройства. Эти устройства подкрепляли мнение о том, что функция мозга могла быть механической: жидкость, изгоняемая из желудочков по нервам, могла буквально поднять вас, вызвав движения конечностей. В конце концов, разве мышцы не надуваются при сокращении?

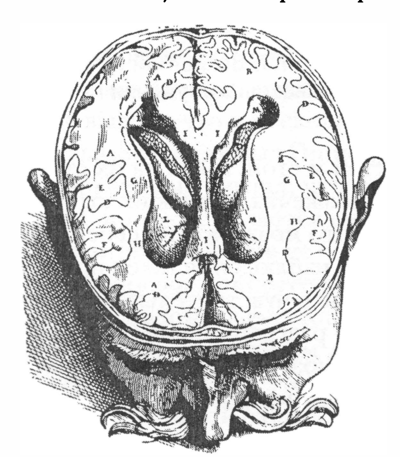


***Рис. 1.4.* Изображение желудочков человеческого мозга во времена эпохи Возрождения**. Это рисунок из работы Везалия (1543) “О строении человеческого тела”. Вероятно, объектом исследования был обезглавленный преступник. При изображении желудочков большое внимание уделялось анатомической точности. (*Источник:* Finger, 1994, Fig. 2.8)

Главным сторонником жидкостно-механической теории работы мозга был французский математик и философ Рене Декарт (1596–1650). Хотя он и считал, что его теория идеально объясняет мозг и поведение других животных, Декарт полагал, что она не совсем подходит для объяснения всего спектра *человеческого* поведения. Он полагал, что, в отличие от прочих животных, человек обладает интеллектом и душой, данной ему богом. Поэтому Декарт предположил, что механический мозг контролирует только поведение человека, похожее на поведение других зверей. Уникальные же когнитивные способности находятся у человека не в мозге, а в “сознании”.

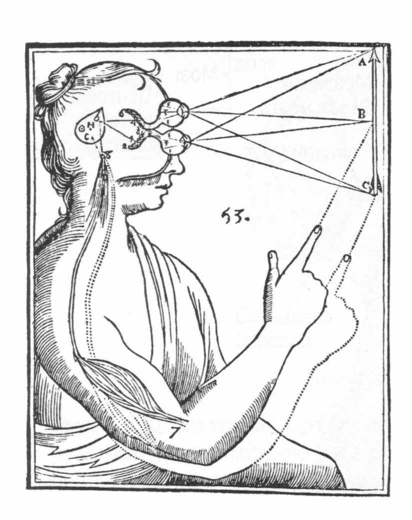


***Рис. 1.5.* Мозг в представлении Декарта.** Этот рисунок появился в 1662 г. в публикации Декарта, который считал, что полые нервы из глаз впадают в желудочки мозга. Разум влияет на двигательную реакцию, контролируя гипофиз, который работает подобно клапану, регулируя перемещение жизненных духов по нервам, накачивающим мышцы. (*Источник:* Finger, 1994, Fig. 2.16)

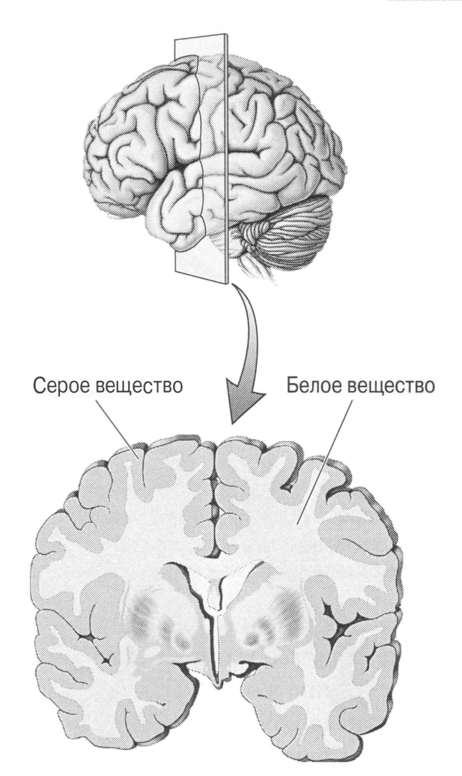


***Рис. 1.6.* Белое вещество и серое вещество.** Для изображения этих двух типов тканей человеческий мозг был разрезан

Декарт считал, что разум является некой духовной сущностью, которая воспринимает ощущения и управляет движениями, связываясь с механизмами мозга посредством шишковидной железы (гипофиза) (рис. 1.5). Даже сегодня некоторые люди верят в “проблему сознания и мозга”, будто каким-то образом сознание человека существует отдельно от его мозга. Однако в дальнейшем мы убедимся, что современные нейронаучные исследования свидетельствуют в пользу противоположного мнения: сознание имеет физическое основание, которым является мозг.

К счастью, другие ученые XVII и XVIII веков отошли от традиционных взглядов на желудочки и стали более пристально изучать вещество мозга. Например, они отметили два типа мозговой ткани: *серое вещество* и *белое вещество* (рис. 1.6). Какую связь структуры с функцией они предложили? Из-за его неразрывности с нервами тела белому веществу справедливо приписали содержание волокон, несущих информацию к серому веществу и от него.

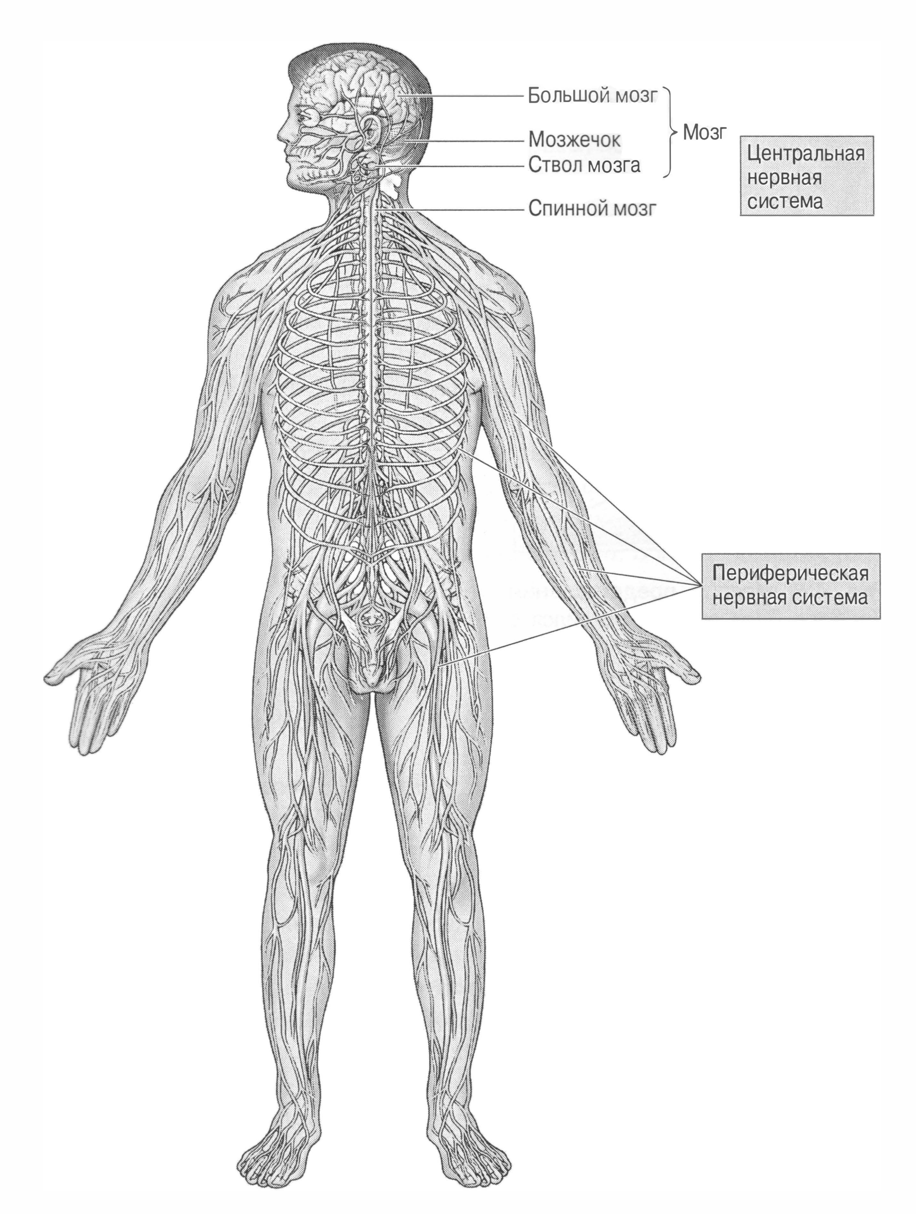


Рис. 1.7. **Основные анатомические отделы нервной системы**. Нервная система состоит из двух отделов, центральной (ЦНС) и периферической (ПНС). ЦНС состоит из головного и спинного мозга. Головной мозг делится на три большие части: большой мозг, мозжечок и ствол мозга. ПНС содержит нервы и нервные клетки, расположенные за пределами головного и спинного мозга

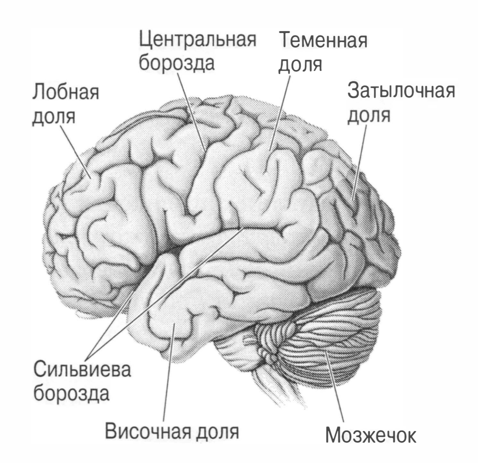


***Рис. 1.8.* Доли головного мозга.** Обратите внимание на глубокую сильвиеву борозду, отделяющую лобную долю от височной, и центральную борозду, разделяющую лобную и теменную доли. Затылочная доля расположена в задней части мозга. Эти структуры можно найти в мозге каждого человека

К концу XVIII века нервная система была полностью изучена на вскрытиях, а ее макроанатомия была детально описана. Ученые различали центральный отдел нервной системы, состоящий из головного и спинного мозга, и периферический отдел, состоящий из сети нервов, проходящих через все тело (рис. 1.7). Важным прорывом в нейроанатомии стало открытие того факта, что картина *извилин* и *борозд* на поверхности головного мозга у разных людей совпадала (рис. 1.8). Эта картина, позволившая разделить большой мозг на *доли*, привела к предположению, что разные извилины мозга ответственны за разные функции. На этом этапе изучение нервной системы перешло к стадии локализации функций мозга.

Взгляды на мозг в XIX веке

Давайте вспомним, какой представлялась нервная система к концу XVIII века.

- Повреждение головного мозга может нарушить восприятие, движение, мышление и вызвать смерть.
- Мозг соединен со всем телом посредством нервов.
- Мозг имеет различные части, которые наверняка выполняют разные функции.
- Мозг работает подобно механизму и следует законам природы.

На протяжении следующих 100 лет о функциях мозга станет известно больше, чем за всю историю человечества. Эта работа обеспечит прочный

фундамент, на котором стоят современные нейронауки. Теперь давайте рассмотрим четыре ключевые гипотезы, выработанные на протяжении XIX века.

Нервы в качестве проводов

В 1751 году Бенджамин Франклин опубликовал свою книгу под названием *Опыты и наблюдения за электричеством*, которая знаменовала новое понимание электрических феноменов. К концу века итальянский ученый Луиджи Гальвани и немецкий биолог Эмиль Дюбуа-Реймон показали, что электрическая стимуляция нервов вызывает сокращение мышц и что мозг сам по себе способен генерировать электричество. Эти открытия окончательно опровергли мнение о том, что нервы соединяются с мозгом для перемещения жидкостей. Согласно новой концепции нервы служат проводами для проведения электрических сигналов к мозгу и от него.

Нерешенным оставался вопрос: сигналы, вызывающие движения, и сигналы, передающие мозгу сигналы от кожи, идут по одним и тем же "проводам"? Двунаправленную связь по одним и тем же проводам предположили, заметив, что при повреждении нерва в теле обычно теряется чувствительность и движения в пораженном участке. Однако также было известно, что каждый нерв тела состоит из множества тончайших ниточек, *нервных волокон*, каждое из которых могло независимо от других передавать информацию в противоположных направлениях.

Ответ был получен в 1810 г. шотландским ученым Чарлзом Беллом и французским физиологом Франсуа Мажанди. Любопытный анатомический факт: непосредственно перед соединением со спинным мозгом волокна каждого нерва разделяются на два ответвления, или корешка. Задний (дорсальный) корешок проникает в спинной мозг сзади, а передний (вентральный) корешок — спереди (рис. 1.9). Перерезая поочередно передние и задние корешки и наблюдая за последствиями на подопытных животных, Белл проверил возможность того, что разные корешки спинномозговых нервов могут проводить сигналы в разных направлениях. Он установил, что пересечение лишь передних корешков вызывает мышечный паралич. Позже Мажанди нашел способ показать, что задние корешки несут сенсорную информацию к спинному мозгу. Совместно Белл и Мажанди пришли к заключению, что каждый нерв являет собой совокупность множества "проводов", из которых одни несут сенсорную информацию к головному и спинному мозгу, а другие передают информацию в мышцы. В каждом отдельно взятом чувствительном или двигательном нервном волокне передача импульса возможна строго в одном направлении. Два вида волокон сплетены на протяжении большей части их длины, но они анатомически разделяются непосредственно перед входом или выходом из спинного мозга.

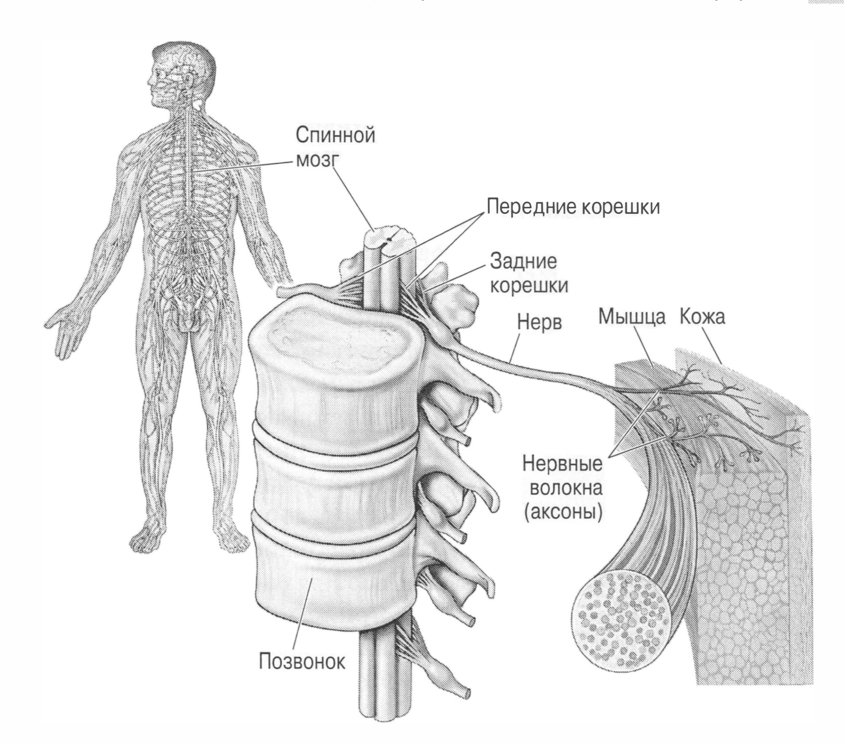


***Рис. 1.9.* Спинномозговые нервы и их корешки**. Тридцать одна пара спинномозговых нервов выходит из мозга и пронизывает кожу и мышцы. Перерезание спинномозгового нерва ведет к потере чувствительности и движений в пораженной области тела. Входящие чувствительные волокна (красные) и выходящие двигательные волокна (синие) разделяются на два корешка непосредственно перед соединением со спинным мозгом. Белл и Мажанди определили, что передние корешки содержат исключительно двигательные волокна, а задние корешки содержат только чувствительные волокна

Локализация определенных функций в конкретных зонах мозга

Если разные функции локализованы в разных спинномозговых корешках, то наверняка и в мозге разные функции локализованы в разных его зонах. В 1811 г. Белл предположил, что началом двигательных волокон служит мозжечок, а все чувствительные волокна следуют к большому мозгу.

Как бы вы проверили это предположение? С одной стороны, можно воспользоваться подходом, который применяли Белл и Мажанди, изучая функции спинномозговых корешков: разрушить указанные структуры мозга и проверить чувствительный и двигательный дефицит. Такой подход, при котором определенные части мозга систематически разрушались с целью определения их функций, называется *экспериментальным*

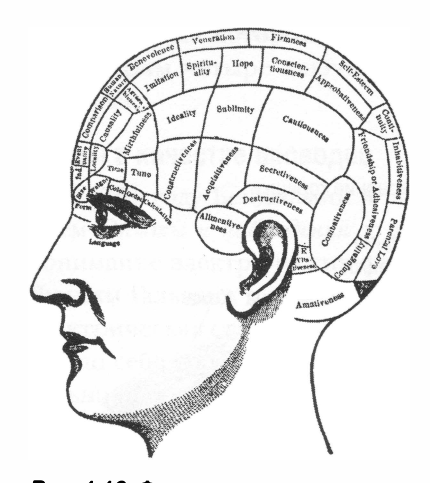


***Рис. 1.10.* Френологическая карта.** Согласно Галлю и его последователям, различные поведенческие черты человека могут быть связаны с параметрами разных частей его черепа. (*Источник:* Clarke and O'Malley, 1968, Fig. 118)

абляционным методом. В 1823 г. уважаемый французский физиолог Мари-Жан-Пьер Флуранс использовал этот метод на различных животных (в частности, на птицах), чтобы показать, что мозжечок на самом деле играет важную роль в координации движений. Он также пришел к заключению, что большой мозг принимает участие в чувствительности и восприятии, как до него предполагали Гален и Белл. Но, в отличие от своих предшественников, Флуранс построил свое заключение на прочном экспериментальном фундаменте.

А что там со всеми этими извилинами на поверхности мозга? Они тоже выполняют различные функции? Молодой австрийский студент-медик по имени Франц Йозеф Галль не мог устоять перед этой идеей. Считая, что бугорки на поверхности черепа отражают извилины и бугорки на поверхности мозга, он в 1809 году предположил, что склонность к некоторым определенным чертам характера, таким как щедрость, скрытность и разрушительность, может быть связана с параметрами строения черепа (рис. 1.10). В поддержку своей теории Галль и его последователи обследовали черепа сотен людей, представлявших широкий диапазон типов личности, от весьма одаренных до безумных преступников. Эта новая "наука", связывающая строение черепа с личностными чертами, была названа *френологией.* Несмотря на то что заявления френологов не воспринимались всерьез основной массой научного сообщества, они все же стали популярным мнением того времени. Учебник по френологии, опубликованный в 1827 г., был продан в количестве более 100 000 экземпляров.

Одним из самых громких критиков френологии был Флуранс, тот самый ученый, который экспериментальным путем показал, что мозг и мозжечок выполняют разные функции. И у него были основания для этой критики. Во-первых, форма черепа не повторяет форму мозга. Кроме того, Флуранс произвел экспериментальную абляцию и показал, что определенные черты характера не имеют в мозге изолированной локализации, как утверждали френологи. Однако Флуранс также придерживался мнения, что все зоны мозга в одинаковой мере принимают участие во всех мозговых функциях,

но это утверждение в конце концов оказалось ошибочным.

Человеком, которому обычно приписывают склонение весов научной мысли в сторону локализации мозговых функций, был французский невролог Поль Брока (рис. 1.11). Брока представил пациента, который понимал речь, но не мог говорить. После смерти этого человека в 1861 г. Брока тщательно изучил его мозг и нашел повреждение в левой лобной доле (рис. 1.12). На основании этого и нескольких других подобных случаев Брока пришел к заключению, что эта область человеческого мозга специфически ответственна за производство речи.

Вскоре после этого последовало экспериментальное обоснованное доказательство локализации мозговых функций у животных. Немецкие физиологи Густав Фрич и Эдуард Гитциг в 1870 г. показали, что воздействие слабого электрического тока на определенные зоны оголенного мозга собаки способно вызывать отдельные ее движения. Шотландский физиолог Дэвид Ферье повторил эти эксперименты на обезьянах. В 1881 г. он показал, что удаление тех же зон мозга вызывает у подопытных животных паралич мышц. Подобным образом немецкий физиолог Герман Мунк с помощью метода экспериментальной абляции нашел доказательства того, что затылочная доля специализируется на зрении.

Нам сейчас известно четкое разделение задач в головном мозге, в котором разные части выполняют весьма различные функции. Современные карты функционального разделения мозга соперничают даже с самыми подробными

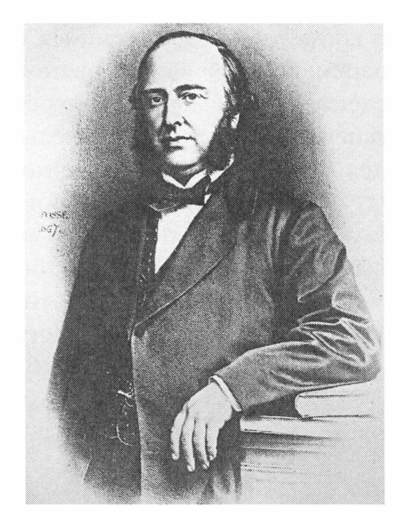


Рис. 1.11. **Поль Брока (1824–1880).** Тщательно изучив мозг мужчины с потерей функции речи после повреждения мозга (рис. 1.12), Брока убедился, что разные функции могут быть локализованы в разных зонах мозга. (*Источник:* Clarke and O'Malley, 1968, Fig. 121)

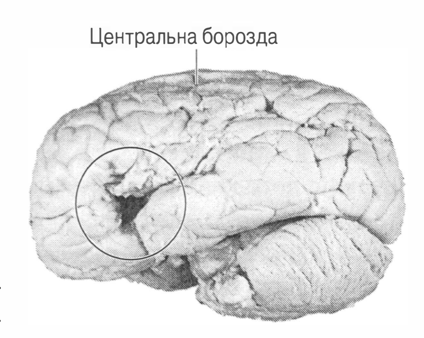


Рис. 1.12. **Мозг, который убедил Брока в локализации функций головного мозга**. Это законсервированный мозг пациента, который потерял способность говорить перед своей смертью в 1861 г. Кружком обведено повреждение, вызвавшее такой недуг. (*Источник:* Corsi, 1991, Fig. III, 4)

из когда-либо разработанных френологических карт. Главным отличием современных ученых от френологов является то, что для связывания определенной зоны мозга с конкретной функцией им требуется неоспоримое экспериментальное доказательство. Тем не менее похоже на то, что общая идея Галля оказалась частично верной. Вызывает удивление такой факт: Флуранс, пионер локализации мозговых функций, полагал, что мозг действует как единое целое и не может быть разделен на зоны. Этот одаренный экспериментатор мог пропустить локализацию мозговых функций по многим причинам, но, вероятно, одной из этих причин было его глубокое презрение к Галлю и френологии. Он не мог позволить себе даже отчасти согласиться с Галлем, которого считал сумасшедшим. Это напоминает нам о том, что, к счастью или к несчастью, в науке проявляются и силы, и слабости человеческой природы.

Эволюция нервной системы

В 1859 г. английский биолог Чарлз Дарвин (рис. 1.13) опубликовал свое *Происхождение видов*. Эта ключевая работа формулирует теорию эволюции: различные виды эволюционировали от общего предшественника. Согласно этой теории различия между видами возникают благодаря процессу, который Дарвин назвал *естественным отбором*. Вследствие этого репродуктивные механизмы и физические характеристики потомства иногда отличаются от таковых у их родителей. Если какая-либо черта несет преимущество для выживания, то эти потомки с большей вероятностью выживут и размножатся, тем самым увеличив шансы на то, что полезные черты передадутся следующим поколениям. На протяжении многих поколений этот процесс приводил к развитию отличительных черт современных видов: плавников тюленей, лап собак, окраса енотов и так далее. Эта идея вызвала революцию в биологии. Сегодня научные доказательства во многих областях, от антропологии до молекулярной генетики, всецело свидетельствуют в пользу теории эволюции путем естественного отбора.

Дарвин отнес поведение к врожденным свойствам, которые могут эволюционировать. Например, он заметил, что многие виды млекопитающих показывают одинаковую реакцию при испуге: зрачки глаз расширяются, сердцебиение ускоряется, волосы на коже поднимаются. Это свойственно как человеку, так и собаке. Для Дарвина такое сходство в поведенческих реакциях указывало на то, что у этих разных видов был общий предок, владеющий той же поведенческой чертой, которая была преимущественной, вероятнее всего, потому, что позволяла быстрее убегать от хищников. Из того что поведение отражает активность нервной системы, мы можем сделать вывод, что мозговые механизмы, лежащие в основе такой реакции

на страх, похожи, если не идентичны, у этих видов.

Гипотеза о том, что нервная система разных видов произошла от общего предшественника и может иметь общие механизмы, стала основанием для применения к людям результатов экспериментов над животными. Например, многие детали проведения электрических импульсов по нервным волокнам были впервые открыты на кальмарах, а сейчас равноценно применимы и к людям. Большинство современных нейроученых используют *животные модели* (их также часто называют модельными организмами) для изучения процессов, интересующих их в людях. Например, у крыс быстро развивается зависимость, если часто давать им возможность принимать кокаин. Следовательно, крысы являются ценной животной моделью для изучения влияния психоактивных веществ на нервную систему.

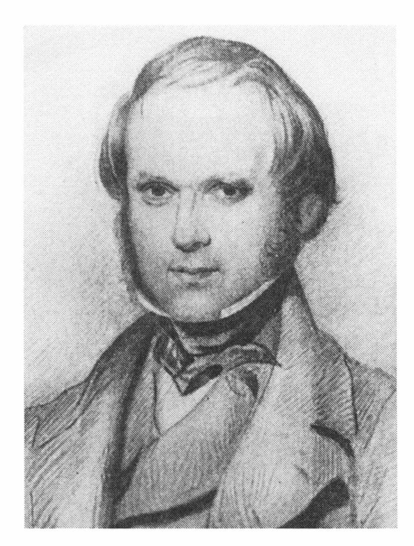


Рис. 1.13. **Чарлз Дарвин (1809–1882).** Дарвин предложил свою теорию эволюции, которая объясняет, как эволюционировали виды в процессе естественного отбора. (*Источник:* The Bettman Archive)

С другой стороны, многие поведенческие черты высоко специализированы для окружения (или ниши), которое в норме занимает вид. Например, обезьяны, прыгающие с ветки на ветку, имеют очень острое зрение, тогда как крысы, живущие в норах и проводящие основную часть времени под землей, имеют слабое зрение, зато очень развитое чувство осязания благодаря усикам на морде. Приспособления отражают структуру и функции мозга каждого вида. Сравнивая специализацию мозга разных видов, нейроученые способны определить, какие части мозга специализируются на определенных поведенческих функциях. Пример с обезьянами и крысами показан на рис. 1.14.

Нейрон: основная функциональная единица мозга

Технические преимущества микроскопии в начале 1800-х гг. дали ученым возможность впервые посмотреть на ткани животных при большом увеличении. В 1839 г. немецкий зоолог Теодор Шванн предложил то, что сегодня называют *клеточной теорией*: все ткани тела состоят из микроскопических единиц, называемых *клетками*.

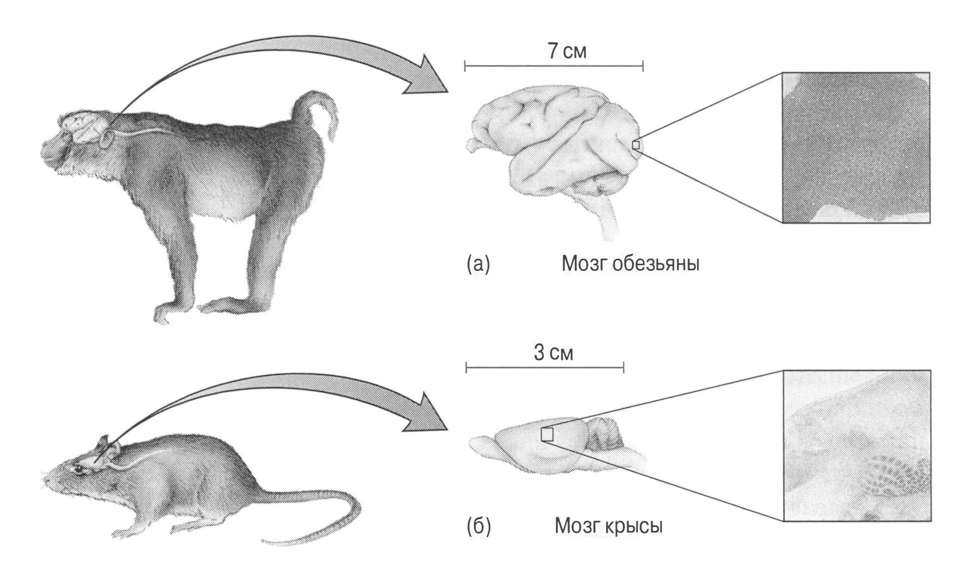


Рис. 1.14. **Различная специализация мозга обезьян и крыс**. (**а**) Мозг макаки имеет высокоразвитое чувство зрения. Область в рамке получает информацию от глаз. При разрезе и окраске этой области для определения метаболически активных тканей становятся видны мозаические "пятна". Нейроны внутри пятен специализируются на анализе цветов визуального мира. (**б**) У мозга крысы высоко развиты органы осязания на морде. Область в рамке получает информацию от чувствительных усиков. При разрезе и окраске этой области с целью определения расположения нейронов видны мозаические "стопки". Каждая стопка специализируется на получении входящей информации от одного усика на морде крысы. (Микрофотографии любезно предоставлены Dr. S.H.C. Hendry)

Несмотря на то что клетки мозга уже были найдены и описаны, все еще существовали разногласия относительно того, действительно ли отдельная "нервная клетка" является основной единицей функции мозга. Нервные клетки обычно имеют множество тонких отростков, отходящих от центрального тела клетки (рис. 1.15). Изначально ученые не могли решить, сливаются ли отростки различных нервных клеток воедино, как это делают сосуды кровеносной системы. Если так, то основная функциональная единица нервной системы являет собой "нервную сеть" соединенных нервных клеток.

В главе 2 будет приведена короткая история о том, как решалась эта проблема. Достаточно сказать, что к 1900 г. отдельная нервная кленка, ныне называемая нейроном, стала считаться основной функциональной единицей нервной системы.

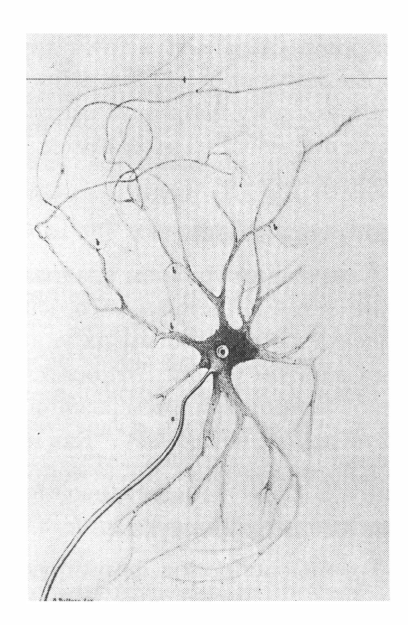


Рис. 1.15. **Раннее изображение нервной клетки.** На этом рисунке, опубликованном в 1865 г. немецким анатомом Отто Дейтерсом, изображена нервная клетка, или нейрон, и ее множественные отростки, или нейриты. На протяжении длительного времени считалось, что отростки различных нейронов должны сливаться воедино, подобно сосудам в кровеносной системе. Сегодня нам известно, что нейроны являются отдельными структурами, которые сообщаются посредством электрических и химических сигналов. (*Источник*: Clarke and O'Malley, 1968, Fig. 16)

СОВРЕМЕННАЯ НЕЙРОНАУКА

История современной нейронауки все еще пишется, а ее текущие успехи являются основой данной книги. В следующих главах мы рассмотрим самые последние научные открытия. Но перед этим давайте посмотрим, как сегодня изучается деятельность мозга и почему это так важно для общества.

Уровни анализа

История ясно показала, что понимание работы мозга — это важная задача. Чтобы упростить проблему, нейроученые разделили ее на мелкие части для систематического экспериментального анализа. Это называется *упрощение*. Размер изучаемой единицы определяет то, что часто называют *уровнем анализа*. В порядке повышения сложности этими уровнями являются следующие: молекулярный, клеточный, системный, поведенческий и когнитивный.

Молекулярная нейронаука

Мозг называют самой сложной материей во Вселенной. Вещество мозга состоит из фантастического разнообразия молекул, многие из которых уникальны для нервной системы. Эти различные молекулы играют разные роли, жизненно важные для функций мозга: посредники, позволяющие

нейронам связываться друг с другом; часовые, следящие за веществами, которые могут проникать в нейрон и выходить из него; дирижеры, которые курируют рост нейронов; и архивариусы воспоминаний о прошлом опыте. Изучение мозга на этом самом элементарном уровне называется *молекулярной нейронаукой*.

Клеточная нейронаука

Следующим уровнем анализа является клеточная нейронаука, которая занимается изучением того, каким образом совместная работа всех этих молекул дает нейронам их уникальные свойства. К вопросам, поднимаемым на этом уровне, относятся следующие: "Сколько существует разных типов нейронов и в чем различия их функций?", "Как нейроны воздействуют на другие нейроны?", "Как нейроны объединяются в процессе эмбрионального развития?", "Как нейроны выполняют вычисления?"

Системная нейронаука

Группы нейронов формируют сложные схемы, выполняющие общие функции, такие как зрение или произвольные движения. Таким образом, мы можем говорить о "зрительной системе" и "двигательной системе", каждая из которых имеет свой отдельный канал связи с мозгом. На этом уровне анализа, называемом *системной нейронаукой*, или *нейронаукой систем*, ученые изучают, каким образом различные нейронные схемы анализируют чувствительную информацию, формируют восприятие внешнего мира, принимают решения и выполняют движения.

Поведенческая нейронаука

Каким образом нейронные системы работают вместе, создавая интегрированное поведение, например различные формы памяти для различных систем? На какую систему мозга влияют психотропные вещества и какова нормальная роль этих систем в регуляции настроения и поведения? Какие нейронные системы влияют на гендерно-специфическое поведение? Что создает сны и на что они указывают? Эти вопросы изучает *поведенческая нейронаука*.

Когнитивная нейронаука

Вероятно, самой важной задачей в нейронауке является понимание нервных механизмов, ответственных за высшие уровни умственной деятельности человека, такие как сознание, воображение и речь. Исследования на этом уровне, называемом *когнитивной нейронаукой*, изучают, каким образом деятельность мозга образует сознание.

Нейроученые

“Нейроученый” звучит впечатляюще, почти как “инженер-ракетостроитель”. Но все мы были когда-то студентами, как и вы сейчас. По разным причинам – кому-то хотелось понять причины своего плохого зрения, кто-то заинтересовался вопросом, почему родственник после инсульта утратил способность говорить, – мы захотели узнать, как устроен мозг человека. Возможно, и вы тоже хотите.

Работа нейроученых вознаграждается, но эта награда дается нелегко. Требуется много лет практики. Вы можете начать помогать с исследованиями в лабораториях во время или после учебы в колледже, а затем поступить в аспирантуру и получить степень доктора наук или доктора медицины (или и то и другое). Затем обычно следует несколько лет последокторской практики, во время которой вы будете изучать новые технологии и научные подходы под руководством опытных нейроученых. В итоге молодой нейроученый готов начать работу в университете, институте или больнице.

В целом исследования в нейронауке (и, соответственно, нейроученых) можно разделить на три типа: *клинические*, *экспериментальные* и *теоретические*. Клинические исследования проводят в основном врачи. Основными медицинскими специализациями, связанными с нервной системой человека, являются неврология, психиатрия, нейрохирургия и невропатология (табл. 1.1). Многие клинические исследователи продолжают традицию Брока, пытаясь связать функции различных зон мозга с поведенческими эффектами повреждений мозга. Другие же проводят исследования плюсов и минусов новых видов лечения.

Несмотря на всю ценность клинических исследований, основа всех видов медицинского лечения нервной системы все еще закладывается учеными-экспериментаторами, которые могут иметь степень либо доктора наук, либо доктора медицины. Экспериментальный подход к изучению мозга столь широк, что охватывает практически все мыслимые методы. Нейронаука в большой степени является междисциплинарной, однако компетентность нейроученых в разных методиках отличает их друг от друга. Например, есть *нейроанатомы*, которые с помощью совершенных микроскопов отслеживают связи между нейронами; *нейрофизиологи*, применяющие электроды для регистрации электрической активности мозга; *нейрофармакологи*, использующие лекарственные препараты для изучения химической основы функций мозга; *молекулярные нейробиологи*, исследующие генетический материал нейронов в попытках найти подсказки относительно структуры молекул мозга; и тому подобные. В табл. 1.2 перечислены некоторые представители экспериментальной нейронауки.

Таблица 1.1. Врачи, деятельность которых связана с нервной системой

Специалист	Описание
Невролог	Диагностирует и лечит заболевания нервной системы
Психиатр	Диагностирует и лечит расстройства настроения и поведения
Нейрохирург	Проводит операции на головном и спинном мозге
Невропатолог	Исследует изменения в нервной ткани в результате заболеваний

Таблица 1.2. Представители экспериментальной нейронауки

Тип	Описание
Нейробиолог развития	Анализирует развитие и созревание мозга
Молекулярный нейробиолог	Использует генетический материал нейронов для понимания структуры и функций молекул мозга
Нейроанатом	Изучает структуру нервной системы
Нейрохимик	Изучает химию нервной системы
Нейроэтолог	Изучает нервные основы видоспецифического поведения животных в естественных условиях
Нейрофармаколог	Исследует влияние лекарственных средств на нервную систему
Нейрофизиолог	Измеряет электрическую активность нервной системы
Физиологический психолог (биологический психолог, психобиолог)	Изучает биологические основы поведения
Психофизик	Количественно измеряет способности восприятия

Теоретическая нейронаука является относительно молодой дисциплиной, в которой исследователи используют математические и вычислительные инструменты для понимания деятельности мозга на всех уровнях анализа. В частности, нейроученые-теоретики пытаются найти смысл в бесчисленном количестве данных, полученных экспериментаторами, чтобы сосредоточить эксперименты на самых важных задачах и внедрить математические принципы в понимание организации нервной системы.

Научный процесс

Нейроученые всех направлений пытаются установить правду о нервной системе. Независимо от выбранного уровня анализа, они используют научный процесс, состоящий из четырех ключевых этапов: наблюдение, воспроизведение, интерпретация и верификация.

Наблюдение

Наблюдение обычно проводят во время экспериментов, разработанных для тестирования определенной гипотезы. Например, Белл предположил, что передние корешки спинномозговых нервов содержат волокна, контролирующие мышцы. Чтобы проверить эту идею, он выполнил эксперимент, в ходе которого перерезал эти волокна, а затем наблюдал, возникнет мышечный паралич или нет. Другие виды наблюдения включают тщательное исследование окружающего мира, самоанализ или клинические истории пациентов. Например, внимательное наблюдение Брока позволило ему связать повреждение левой лобной доли с потерей речи.

Воспроизведение

Любое наблюдение, экспериментальное или клиническое, должно быть воспроизводимо. Другими словами, любой эксперимент может быть повторен на другом объекте или его можно наблюдать на других пациентах столько раз, сколько необходимо, чтобы исключить возможность случайного совпадения.

Интерпретация

Когда ученый убедился, что наблюдение верно, он интерпретирует его. Интерпретация зависит от уровня знания (или незнания) ученого на момент ее проведения, а также от его предвзятых мнений (предубеждений). Поэтому интерпретация не всегда выдерживает испытание временем. Например, во время своих наблюдений Флуранс не знал, что мозг птицы сильно отличается от мозга млекопитающих. Поэтому, основываясь на экспериментальной абляции на птицах, он ошибочно заключил, что в мозге млекопитающих нет определенных локализаций функций. Более того, как уже говорилось ранее, глубокое презрение к Галлю также повлияло на его интерпретацию. Проблема в том, что правильная интерпретация зачастую невозможна сразу после проведения наблюдений. Настоящие прорывы в науке порой возникают, когда старые наблюдения интерпретируются в новом свете.

Верификация

Верификация является последним этапом научного процесса. Этот этап отличается от воспроизведения, выполненного наблюдателем. Верификация значит, что наблюдения достаточно надежны, чтобы любой компетентный ученый, следуя протоколам первого наблюдателя, мог воспроизвести его. Удачная верификация обычно означает, что наблюдение принимается как факт. Однако не все наблюдения получается верифицировать. Например, из-за неточностей, допущенных в отчетах, или из-за недостаточной воспроизводимости. Однако чаще всего невозможность верификации является следствием нераспознанных переменных, таких как температура или время суток, влияющих на полученный результат. Таким образом, результат верификации в случае положительного ответа устанавливает новый научный факт, а в случае отрицательного — предлагает новые интерпретации первоначального наблюдения.

Иногда в популярных изданиях попадаются статьи о случаях научного мошенничества. Между исследователями происходит жесткое соревнование за ограниченные средства на исследования, и порой они ощущают существенное давление — “публикуйся или умри”. В интересах собственной выгоды некоторые и в самом деле публикуют “наблюдения”, которых в действительности никогда не было. К счастью, благодаря научному процессу такие случаи мошенничества являются большой редкостью. Вскоре другие ученые обнаруживают, что не могут верифицировать мошеннические наблюдения, и возникнет вопрос, как они могли наблюдаться изначально. Тот факт, что мы можем наполнить эту книгу таким количеством знаний о нервной системе, является свидетельством ценности научного процесса.

Использование животных для исследования нейронаук

Большинство наших знаний о нервной системе получено из экспериментов на животных. В большинстве случаев животных убивают, чтобы изучить их мозг нейроанатомически, нейрофизиологически и/или нейрохимически. Тот факт, что животными жертвуют ради достижения человеческих знаний, поднимает вопросы об этичности исследований на животных.

Животные

На протяжении всей истории люди считали животных и животные продукты возобновляемым природным ресурсом, который можно использовать в качестве еды, одежды, транспорта, отдыха, спорта и дружбы. Животные, используемые для исследований, образования и тестирования,

всегда были малой частью в сравнении с животными, используемыми для других целей. Например, в США количество животных, используемых во всех типах биомедицинских исследований, очень мало в сравнении с теми, которых убивают ради еды. Количество животных, используемых конкретно в нейронаучных исследованиях, и того меньше.

Нейронаучные исследования проводятся с использованием разных видов — от моллюсков до обезьян. Выбор вида обычно диктуется исследуемым вопросом, уровнем анализа и степенью, в которой полученные знания смогут быть применимы к людям. Как правило, чем проще исследуемый процесс, тем более отдаленной может быть его эволюционная связь с человеком. Поэтому эксперименты, целью которых является понимание молекулярной основы проведения нервных импульсов, могут проводиться на дальних родственных видах, таких как кальмары. С другой стороны, понимание нервных основ нарушений движений и человеческого восприятия требует проведения экспериментов на более близких родственных видах, таких как макаки. Сегодня больше половины животных, используемых в нейронаучных исследованиях, — это грызуны, мыши и крысы, выращенные специально для этих целей.

Защита животных

Сегодня в развитом мире самые образованные люди встревожены вопросом защиты животных. Нейроученые разделяют это беспокойство и работают, обеспечивая подопытным животным хорошие условия. Однако, как видно из некоторых научных работ прошлого, общество не всегда уделяло столько внимания благосостоянию животных. Например, для своих экспериментов Мажанди в начале XIX века использовал щенков под анестезией (за что позже был раскритикован своим научным конкурентом Беллом). К счастью, повышенная обеспокоенность благополучием животных привела к серьезному улучшению обращения с животными во время биомедицинских исследований.

Современные нейроученые опираются на моральные принципы, когда используют животных в своих исследованиях.

1. Использовать животных лишь в экспериментах, которые обещают дать нам новые знания о человеческой нервной системе.
2. Принимать все необходимые меры, чтобы минимизировать боль и страдания подопытных животных (использование анестетиков, анальгетиков и т.д.).
3. Рассматривать все возможные альтернативы использованию животных.

За соблюдением этого этического кодекса наблюдают несколькими способами. Во-первых, в соответствии с федеральным законодательством США предложение исследования должно пройти рассмотрение Комитета по содержанию и использованию лабораторных животных (Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC)). Члены этого комитета включают ветеринаров, ученых других областей и представителей ненаучного сообщества. После одобрения в IACUC предложения оцениваются на предмет научной значимости командой экспертов-нейроученых. Этот этап гарантирует проведение лишь самых целесообразных исследований. Затем, когда нейроученые дадут разрешение на публикацию своих наблюдений в профессиональных изданиях, другие нейроученые тщательно изучают документы на предмет научной значимости и состояния животных. Какие-либо замечания по одному из вопросов могут привести к отклонению документов, что, в свою очередь, приведет к потере бюджета, вложенного в исследование. Помимо этих процедур наблюдения, федеральное законодательство устанавливает строгие стандарты по содержанию и уходу за лабораторными животными.

Права животных

Большинство людей принимают необходимость экспериментов над животными для получения знаний, поскольку они выполняются гуманно и с соблюдением должного уважения к благосостоянию животных. Однако активное и все более жестокое меньшинство требует полного запрета на использование животных в целях, в том числе экспериментальных. Эти люди придерживаются философской позиции, порой называемой *правами животных*. Следуя им, животные имеют те же законные и моральные права, что и люди.

Если вы любите животных, вы можете стать на защиту этой позиции. Но задумайтесь над следующими вопросами. Вы бы хотели лишить себя и свою семью медицинских процедур, которые были разработаны с использованием животных? Равноценны ли смерть мыши и смерть человека? Является ли содержание питомца эквивалентом рабства? Является ли употребление мяса моральным эквивалентом убийства? Будет ли неэтичным отнять жизнь свиньи, чтобы спасти жизнь ребенка? Является ли уничтожение грызунов в канализации или тараканов у вас дома моральным эквивалентом Холокоста? Если вы ответили “нет” на любой из вышеприведенных вопросов, то вы не поддерживаете философию прав животных. *Гуманное отношение к животным*, разделяемое всеми ответственными людьми, не следует путать с борьбой за права животных.

Борцы за права животных ведут активную пропаганду против исследований на животных, причем иногда с пугающим успехом. Они манипулируют

мнением общественности путем повторения утверждений о жестокости экспериментов на животных, которые на самом деле грубо искажены и откровенно ложны. Они громят лаборатории, уничтожая научные данные, полученные за годы напряженного труда, и разрушают оборудование (купленное за деньги налогоплательщиков), принося убытки на сотни и тысячи долларов. Жестокими угрозами они заставили совсем уйти из науки некоторых исследователей.

К счастью, ситуация изменилась. Благодаря усилиям множества людей, в том числе далеких от науки, были разоблачены ложные заявления экстремистов и доказана польза экспериментов над животными для всего человечества (рис. 1.16). Зная, как страдают люди с заболеваниями нервной системы, нейроученые настаивают на том, что наша задача состоит в мудром использовании ресурсов, предоставленных нам природой, в том числе и животных, для изучения работы мозга в здоровом состоянии и при различных нарушениях.

Цена невежества: заболевания нервной системы

Современные нейронаучные исследования дороги, но цена за безразличие к нашему мозгу может быть гораздо выше. В табл. 1.3 перечислены некоторые заболевания, поражающие нервную систему. Существует большая вероятность, что ваша семья сталкивалась с последствиями одного или нескольких из них. Рассмотрим несколько заболеваний мозга и оценим их влияние на общество.

Болезни Альцгеймера и Паркинсона характеризуются прогрессирующей дегенерацией определенных нейронов в головном мозге. Болезнью Паркинсона, вызывающей инвалидизирующее нарушение произвольных движений, на текущий момент болеет 500 000 американцев.[1] Болезнь Альцгеймера приводит к деменции, состоянию спутанности сознания, характеризуемому потерей способности изучать новую информацию и вспоминать ранее полученные знания. Деменция поражает в среднем 18% людей в возрасте старше 85 лет.[2] Количество американцев с деменцией составляет более четырех миллионов. На самом деле сейчас деменция воспринимается не как неминуемое следствие старения, а как симптом заболевания мозга. Болезнь Альцгеймера безжалостно прогрессирует, отнимая у своих жертв сначала разум, затем контроль над жизненными функциями и в конечном

[1] National Institute of Neurological Disorders and Stroke. “Parkinson Disease Backgrounder”. October 18, 2004.

[2] U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality. “Approximately 5 Percent of Seniors Report One or More Cognitive Disorders”. March 2011.

итоге жизнь; это заболевание всегда смертельно. В США ежегодная стоимость ухода за людьми с деменцией составляет более 100 миллиардов долларов и растет волнующими темпами.



Рис. 1.16. **Мы обязаны продолжать исследования на животных**. Этот постер противодействует заявлениям борцов за права животных путем повышения осведомленности общественности о пользе исследований на животных. (*Источник*: Foundation for Biomedical Research)

Таблица 1.3. Некоторые серьезные заболевания нервной системы

Заболевание	Описание
Болезнь Альцгеймера	Прогрессирующее дегенеративное заболевание мозга, которое характеризуется деменцией и всегда приводит к смерти
Аутизм	Нарушение, развивающееся в раннем детском возрасте и характеризующееся расстройством общения и социальных взаимодействий, а также ограниченным и повторяющимся поведением
Детский церебральный паралич	Двигательное нарушение, вызываемое повреждением головного мозга до, во время или вскоре после родов
Депрессия	Серьезное расстройство настроения, которое характеризуется бессонницей, потерей аппетита и чувством подавленности
Эпилепсия	Состояние, характеризующееся периодическими нарушениями электрической активности мозга, что может приводить к припадкам, потере сознания и нарушениям восприятия
Рассеянный склероз	Прогрессирующее заболевание, поражающее нервную проводимость, характеризуется эпизодами слабости, потери координации и нарушениями речи
Болезнь Паркинсона	Прогрессирующее заболевание головного мозга, которое приводит к нарушению произвольных движений
Шизофрения	Тяжелое психическое заболевание, которое характеризуется бредом, галлюцинациями и странностями в поведении
Спинальный паралич	Потеря чувствительности и движений, вызванная травматическим повреждением спинного мозга
Инсульт	Нарушение функций головного мозга, вызванное прекращением кровоснабжения, обычно приводящее к постоянному чувствительному, двигательному или когнитивному дефициту

Депрессия и шизофрения являются расстройствами настроения и мышления. Депрессия характеризуется непреодолимым чувством подавленности, бесполезности и вины. Более 30 миллионов американцев на протяжении своей жизни имели продолжительные эпизоды депрессии. Депрессия

является ведущей причиной самоубийств, которые в США отнимают более 30 тысяч жизней ежегодно.[3]

Шизофрения – это тяжелое психиатрическое заболевание, характеризующееся бредом, галлюцинациями и странностями в поведении. Это заболевание часто проявляется в самом расцвете сил – в подростковом или раннем зрелом возрасте – и сохраняется на протяжении всей жизни. Более двух миллионов американцев страдают шизофренией. Национальный институт психического здоровья (The National Institute of Mental Health (NIMH)) подсчитал, что психические заболевания, такие как депрессия и шизофрения, стоят для США более 150 миллиардов долларов в год.

Инсульт считается четвертой по частоте причиной смертности в США. Выжившие жертвы инсульта, которых более полумиллиона в год, имеют большую вероятность стать инвалидами на всю оставшуюся жизнь. Стоимость лечения последствий инсультов по всей стране составляет более 54 миллиардов долларов в год.[4]

Практически каждая семья в США сталкивалась с алкогольной или наркотической зависимостью. Ущерб от этой проблемы с учетом лечения, потерянной зарплаты и других последствий составляет более 600 миллиардов долларов в год.[5]

Эти несколько примеров затрагивают лишь верхушку айсберга. *Американцев с неврологическими и психическими заболеваниями ежегодно госпитализируется больше, чем с любыми другими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые и онкологические.*

Экономические издержки нарушений функций мозга огромны, но они меркнут в сравнении с ошеломляющими эмоциональными последствиями для жертв и их семей. Предотвращение и лечение нарушений мозга требует понимания нормальной работы мозга, и как раз это базовое понимание является главной целью нейронаук. Нейронаучные исследования уже сделали ощутимый вклад в эффективное лечение болезни Паркинсона, депрессии и шизофрении. Сейчас тестируются новые стратегии, которые могут помочь спасти погибающие нейроны у людей с болезнью Альцгеймера или перенесших инсульт. Мы достигли существенного прогресса в понимании того, как алкоголь и наркотики влияют на мозг и вызывают

---

[3] National Institute of Mental Health. “Suicide in the U.S.: Statistics and Prevention”. September 27, 2010.

[4] American Heart Association /American Stroke Association. “Impact of Stroke (Stroke Statistics)”. May 1, 2012.

[5] National Institutes of Health, National Institute of Drug Abuse. “DrugFacts: Understanding Drug Abuse and Addiction”. March 2011.

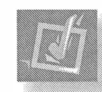
зависимость. Материал этой книги демонстрирует, как много всего нам известно о функциях головного мозга. Но наши знания несущественны по сравнению с тем, что нам еще предстоит изучить.

РЕЗЮМЕ

Исторический фундамент нейронаук закладывался многими людьми на протяжении многих поколений. Мужчины и женщины сегодня работают на всех уровнях анализа, используя все доступные технологии, чтобы пролить еще больше света на работу нашего мозга. Плоды этой работы составляют основу этой книги.

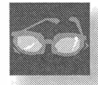
Целью нейронаук является понимание работы нервной системы. Множество важных выводов можно сделать, изучая деятельность человека. Благодаря тому что активность мозга отражается в поведении, тщательные поведенческие измерения дают нам информацию о способностях и ограничениях функций мозга. Компьютерные модели, которые воспроизводят вычислительные свойства мозга, помогают нам понять, откуда же берутся эти свойства. На коже головы мы можем измерять мозговые волны, которые могут дать нам информацию об электрической активности различных зон мозга во время различных психических состояний. Новые компьютер-ассистированные диагностические техники позволяют ученым исследовать структуру живого мозга прямо в черепе. А используя еще более совершенные диагностические техники, мы можем видеть, какие зоны человеческого мозга активируются в разных условиях. Но ни один из этих неинвазивных методов, старых или новых, не может полностью заменить эксперименты на живой мозговой ткани. Мы не можем понять суть удаленно зафиксированных сигналов, если не знаем, как они генерируются и каково их значение. Чтобы понять, *как* именно работает мозг, мы должны вскрыть черепную коробку и заглянуть внутрь — нейроанатомически, нейрофизиологически и нейрохимически.

Темпы нейронаучных исследований сегодня действительно поражают, давая нам надежду на скорое открытие новых лекарств от целого ряда заболеваний нервной системы, ежегодно поражающих и калечащих миллионы людей. Однако, несмотря на огромный прогресс последних десятилетий и предшествующих им веков, нам все еще предстоит долгий путь к полному пониманию того, как мозг выполняет все свои возможные действия. Но в этом и кроется главная прелесть работы нейроученых: благодаря тому, что мы так мало знаем о функциях мозга, новое поражающее открытие может ждать нас практически на каждом шагу.



Вопросы для самопроверки

1. Что такое желудочки мозга и какие функции им приписывали на протяжении веков?
2. Какой эксперимент выполнил Белл, чтобы показать, что нервы тела содержат смесь чувствительных и двигательных волокон?
3. Какие функции большого мозга и мозжечка были предположены экспериментами Флуранса?
4. Что означает термин *животная модель*?
5. Одна из областей мозга сегодня называется зоной Брока. Как вы считаете, какие функции может выполнять эта зона и почему?
6. Какие существуют уровни анализа в нейронаучных исследованиях? Какими вопросами задаются исследователи на каждом уровне?
7. Какие существуют этапы научного процесса? Опишите каждый из них.



Дополнительная литература

1. Allman JM. 1999. *Evolving Brains.* New York: Scientific American Library.
2. Clarke E, O'Malley C. 1968. *The Human Brain and Spinal Cord,* 2nd ed. Los Angeles: University of California Press.
3. Corsi P, ed. 1991. *The Enchanted Loom.* New York: Oxford University Press.
4. Crick F. 1994. *The Astonishing Hypothesis: The Scientifi c Search for the Soul.* New York: Macmillan.
5. Finger S. 1994. *Origins of Neuroscience.* New York: Oxford University Press.
6. Glickstein M. 2014. *Neuroscience: A Historical Introduction.* Cambridge, MA: MIT Press.

ГЛАВА 2

Нейроны и глия

В этой главе...

ВВЕДЕНИЕ

Ткани и органы тела состоят из клеток. Специализированные функции клеток и их взаимодействия определяют функции органов. Мозг — это орган, а точнее, самый сложный и самый совершенный орган, изобретенный природой. Однако стратегия изучения его функций не отличается от стратегий, которые ученые применяют для исследования поджелудочной железы или легких. Начинать следует с изучения работы отдельных клеток мозга, а затем исследовать, как они объединяются для совместной работы. В нейронауке нет нужды разделять *разум* и *мозг*; полностью поняв самостоятельные и совместные действия клеток нашего мозга, мы сможем разобраться и в своих умственных способностях. Эта "нейрофилософия" нашла свое отражение в построении данной книги. Мы начнем с клеток нервной системы, их строения, функций и средств связи. В следующих главах мы рассмотрим, как эти клетки объединяются в схемы, ответственные за чувствительность, восприятие, движения, речь и эмоции.

Эта глава сосредоточена на строении различных типов клеток нервной системы: *нейронов и глии*. Это широкий раздел, включающий в себя множество типов клеток, различных по структуре, химическому составу и функциям. Различия между нейронами и глией очень важны. Несмотря на приблизительно равное количество нейронов и глии в мозге взрослого человека (около 85 миллиардов клеток каждого типа), именно нейроны ответственны за большинство уникальных функций мозга. Именно **нейроны** ощущают перемену в окружающей среде, связываются с другими нейронами и командуют реакцией тела на эти изменения. **Глия**, или **клетки глии**, влияют на функцию мозга в основном благодаря изоляции, поддержке и питанию соседних нейронов. Если представить мозг как печенье с шоколадной крошкой, то шоколадные крошки будут нейронами, а глией будет тесто печенья, занимающее оставшийся объем и удерживающее крошки на своих местах. На самом деле термин *глия* происходит от греческого слова, которое означает "клей"; может возникнуть впечатление, что главная функция этих клеток — не дать мозгу вытечь через наши уши. Но такое примитивное представление опровергает значение функции глии. Как вы узнаете из этой главы, ученые совершенно уверены, что нейроны выполняют большинство информационных операций в мозге, поэтому основное внимание будет уделено именно им.

Нейронаука, как и прочие отрасли, имеет свой собственный язык. Чтобы использовать его, вы должны выучить слова. После прочтения этой главы просмотрите список ключевых терминов и убедитесь, что понимаете значение каждого из них. По мере чтения этой книги ваш словарь нейронаучных терминов будет пополняться.

НЕЙРОННАЯ ДОКТРИНА

Изучая структуру клеток мозга, ученые столкнулись с несколькими препятствиями. Первым был маленький размер этих клеток. Большинство из них имели в диаметре 0,01–0,05 мм. Кончик не заточенного карандаша имеет в диаметре около 2 мм; диаметры нейронов — в 40–200 раз меньше. (Краткий обзор метрической системы приведен в табл. 2.1.) Из-за того что нейроны невидимы невооруженным глазом, клеточная нейронаука не могла развиваться до изобретения сложного микроскопа в конце XVII века. Но даже после этого остались препятствия. Для рассмотрения под микроскопом ткани мозга требовалось делать очень тонкие срезы, в идеале ненамного толще диаметра клеток. Но ткань мозга имела желеобразную консистенцию, недостаточно плотную для выполнения столь тонких срезов. Таким образом, анатомическое изучение клеток мозга пришлось отложить до тех пор, пока не появился метод, позволяющий уплотнить ткань, не нарушая ее структуру, и инструмент, с помощью которого можно выполнять очень тонкие срезы. В XIX веке ученые открыли метод уплотнения, или "фиксации", тканей путем погружения их в формальдегид, а также изобрели специальное устройство, названное *микротомом*, для создания тонких срезов препаратов.

Таблица 2.1. Единицы длины в метрической системе

Единица	Сокращение	Эквивалент в метрах	Эквивалент в обычной жизни
Километр	км	10^3 м	Расстояние, которое человек не торопясь может пройти за 12 минут
Метр	м	1 м	20 спичечных коробков
Сантиметр	см	10^{-2} м	Толщина мизинца
Миллиметр	мм	10^{-3} м	Толщина ногтя на ноге
Микрометр	мкм	10^{-6} м	Приблизительный предел разрешения светового микроскопа
Нанометр	нм	10^{-9} м	Приблизительный предел разрешения электронного микроскопа

Эти технические прорывы породили **гистологию** — изучение микроскопической структуры тканей. Но ученые, исследовавшие структуру мозга, столкнулись с очередной преградой. Только что подготовленная ткань головного мозга выглядела под микроскопом как однородная текстура кремового цвета без характерных пигментаций, которые бы позволяли ученым определять отдельные клетки. Финальным прорывом в нейрогистологии

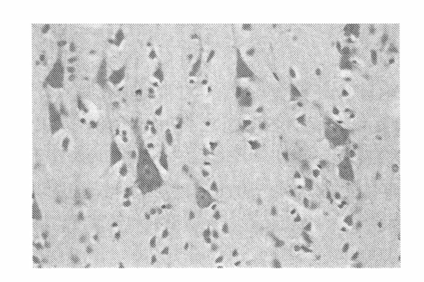


***Рис. 2.1.* Нейроны, окрашенные по методу Ниссля.** Тонкий срез ткани мозга, окрашенной крезилвиолетом по методу Ниссля. Скопления окрашенного вещества вокруг ядер нейронов называются *тельцами Ниссля*. (*Источник:* Hammersen 1980, Fig. 493)

стало представление способа окрашивания, при котором цвет обретали лишь некоторые, а не все, части клеток мозговой ткани.

Один из методов окрашивания, используемый и сегодня, был изобретен немецким неврологом Францом Нисслем в конце XIX века. Ниссль показал, что класс щелочных красителей способен окрашивать ядра всех клеток, а также скопления вещества, окружавшего ядра нейронов (рис. 2.1). Эти скопления называются *тельцами Ниссля*, а метод окрашивания называется **методом Ниссля**. Метод Ниссля чрезвычайно удобен, потому что позволяет различать нейроны и глию. Благодаря этому гистологи исследуют расположение, или **цитоархитектуру**, нейронов в различных частях мозга (префикс *cyto-* происходит от греческого слова "клетка"). Изучение цитоархитектуры привело к осознанию того, что мозг состоит из множества специализированных зон. Сейчас нам известно, что каждая зона выполняет различные функции.

Окрашивание по Гольджи



***Рис. 2.2.* Камилло Гольджи.** (*Источник:* Finger, 1994, Fig. 3.22)

Тем не менее метод Ниссля не идеален. Быстро выяснилось, что нейроны, окрашенные по Ниссля, выглядели ничем не лучше, чем содержащие ядро комки протоплазмы. На самом же деле нейроны гораздо сложнее, но насколько именно, было неизвестно до тех пор, пока итальянский гистолог Камилло Гольджи не представил новый метод (рис. 2.2). В 1873 г. Гольджи установил, что пропитывание тканей мозга раствором хромата серебра, сейчас называемое окрашиванием по Гольджи, полностью окрашивало небольшой процент нейронов в темный цвет (рис. 2.3). Это открытие показало, что тело нейрона и окружающая ядро ткань, которые становятся видимыми при окрашивании по методу Ниссля,

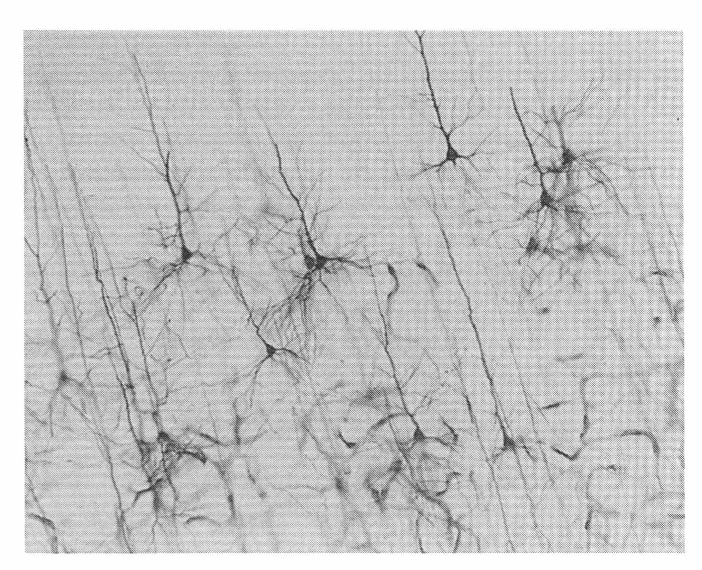


Рис. 2.3. **Нейроны, окрашенные методом Гольджи.** (*Источник:* Hubel, 1988, p. 126)

являются лишь малой частью структуры нейрона. На рис. 2.1 и 2.3 показано, как различные методы гистологической окраски могут дать совершенно разную картину одной и той же ткани. Сегодня нейрогистология остается активной отраслью нейронаук, а ее кредо гласит: "Изучение мозга зависит в основном от окрашивания" (*The gain in brain is mainly in the stain*).

Окрашивание по Гольджи показывает, что у нейрона есть как минимум две отличительные части — центральная область, содержащая ядро, и множественные тонкие отростки, которые отходят от центральной области во все стороны. Округлая область, содержащая ядро, имеет несколько взаимозаменяемых названий: **тело нейрона**, **сома** и **перикарион**. Тонкие отростки, отходящие от тела нейрона, называются **нейритами**, они бывают двух типов: **аксоны** и **дендриты** (рис. 2.4).

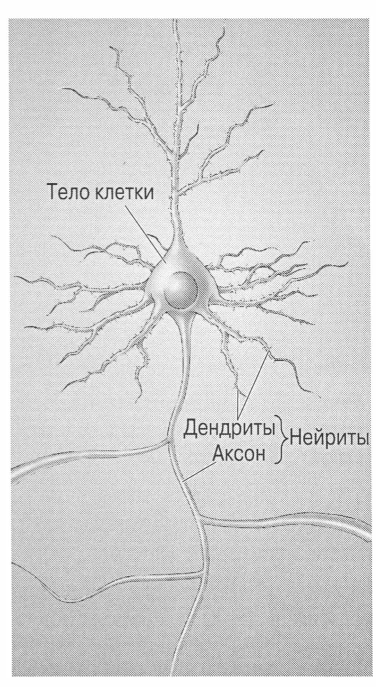


Рис. 2.4. **Основные структуры нейрона**

Чаще всего от тела нейрона отходит один аксон. Аксон имеет на всем протяжении одинаковый диаметр, а его ответвления обычно отходят под прямым углом. Благодаря тому, что аксоны проходят на большие расстояния в теле (метр или больше), гистологи того времени сразу сообразили, что аксоны работают подобно проводам, по которым передается информация, исходящая из тела нейрона. А вот дендриты редко бывают длиннее двух миллиметров. От тела нейрона отходит множество дендритов, которые обычно сужаются к своим окончаниям. Первые гистологи установили: благодаря тому, что дендриты имеют контакты со многими аксонами, они должны работать подобно антенне нейрона, получая входящие сигналы.

Вклад Кахаля

Гольджи изобрел метод окрашивания, а его испанский современник придумал, как использовать этот метод с максимальной пользой. Сантьяго Рамон-и-Кахаль был талантливым гистологом и художником, он узнал про метод Гольджи в 1888 г. (рис. 2.5). Во многих своих публикациях в течение последующих 25 лет Кахаль использовал метод Гольджи для создания схем разных зон мозга (рис. 2.6). Любопытно, но Гольджи и Кахаль пришли к совершенно противоположным выводам относительно нейронов. Гольджи отстаивал мнение, что отростки различных нейронов сливаются, образуя непрерывную сеть, подобно артериям и венам кровеносной системы. Согласно этой ретикулярной теории мозг являлся исключением из общей клеточной теории, которая гласила, что отдельная клетка является функциональной единицей всех тканей животных. Кахаль, со своей стороны, яростно отстаивал мнение, что отростки различных нейронов *связываются друг с другом с помощью контактов*, а *не связаны непрерывно*. Идея о том, что клеточная теория распространяется на нейроны, известна как **нейронная доктрина**. Несмотря на то что Гольджи и Кахаль разделили в 1906 г. Нобелевскую премию, они до самого конца оставались соперниками.

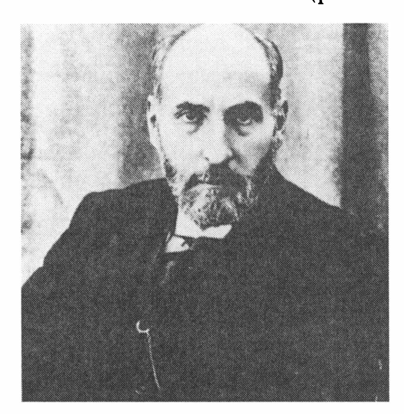


***Рис. 2.5.* Сантьяго Рамон-и-Кахаль (1852–1934).** (*Источник:* Finger, 1994, Fig. 3.26)

Научные свидетельства следующих 50 лет серьезно укрепили нейронную доктрину, но окончательного доказательства пришлось ожидать до

изобретения электронного микроскопа в 1950-х гг. (врезка 2.1). С улучшенной разрешающей способностью электронного микроскопа стало, наконец, возможным показать, что отростки различных нейронов не являются одним целым (рис. 2.7). Поэтому нашей исходной точкой в исследовании мозга должен быть отдельный нейрон.

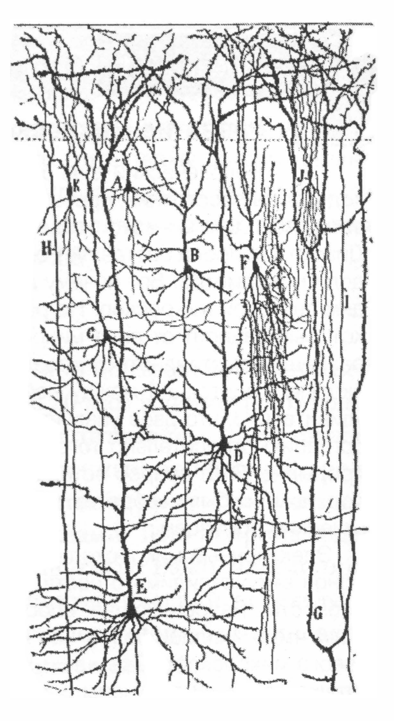
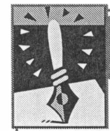


***Рис. 2.6.* Один из многих рисунков Кахаля, изображающих схемы мозга.** Буквы указывают на различные элементы, определенные Кахалем в участке коры головного мозга человека, ответственной за произвольные мышечные движения. (*Источник:* DeFelipe and Jones, 1998, Fig. 90)



***Рис. 2.7.* Отростки связаны контактами, а не непрерывно.** Данные нейриты были воссозданы из серии снимков, сделанных с помощью электронного микроскопа. Аксон (желтый) находится в контакте с дендритом (синий). (*Источник:* Courtesy of Dr. Sebastian Seung, Princeton University, and Kris Krug, Pop Tech)



Врезка 2.1. **Это интересно**

Развитие микроскопии

Человеческий глаз способен различать две точки, только если они находятся на расстоянии, превышающем 1/10 мм (100 мкм). Поэтому мы можем сказать, что 100 мкм — это предел разрешения для нашего невооруженного глаза. Диаметр нейрона составляет около 20 мкм, а толщина нейритов может достигать доли микрометра. Вот почему для начала изучения структуры нейронов необходим световой микроскоп. Но разрешение этого типа микроскопа имеет предел, который зависит от линз микроскопа и от количества видимого света. Предел разрешения стандартного светового микроскопа составляет около 1 мкм. Поскольку расстояние между нейронами составляет лишь 0,02 мкм (20 нм), неудивительно, что двое уважаемых ученых, Гольджи и Кахаль, не могли прийти к согласию относительно того, соединялись ли отростки соседних нейронов непрерывно. Этот вопрос оставался неразрешенным еще примерно 70 лет до тех пор, пока не был изобретен электронный микроскоп и его не применили к биологическим образцам.

Электронный микроскоп использует для создания изображения пучок электронов вместо видимого света, что существенно повышает разрешающую способность. Разрешающая способность электронного микроскопа составляет 1 нм, что в миллион раз лучше невооруженного глаза и в тысячу раз лучше светового микроскопа. Все наши знания о внутренней структуре нейрона (ультраструктуре) были получены в ходе исследования головного мозга под электронным микроскопом.

Сегодня микроскопы стоят на передовых позициях технологий, используя лазерные лучи для освещения ткани и компьютеры для создания цифровых изображений (рис. А). Нейроученые научились внедрять в нейроны флуоресцентные молекулы, которые светятся под воздействием лазера. Это свечение фиксируется высокочувствительными датчиками, а компьютер на основании этих данных воссоздает изображение нейрона. В отличие от традиционных методов световой и электронной микроскопии, требующих фиксации тканей, новые технологии позволяют нейроученым заглянуть в еще живую ткань мозга. Более того, они обеспечивают возможность “сверхразрешения”, что позволяет преодолеть ограничения, налагаемые световой микроскопией на изучение структур, поперечное сечение которых меньше 20 нм.

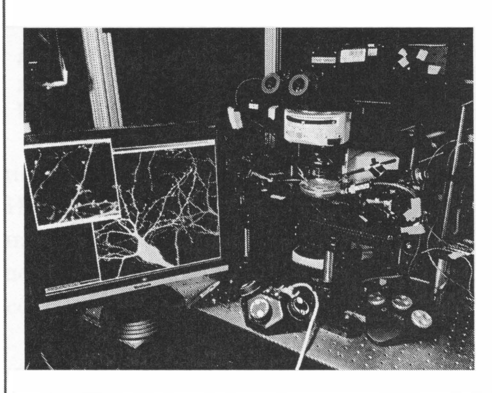


***Рис. А.* Лазерный микроскоп и дисплей компьютера, на котором изображен флуоресцентный нейрон и дендриты.** (*Источник:* Dr. Miquel Bosch, Massachusetts Institute of Technology)

ПРОТОТИПИЧНЫЙ НЕЙРОН

Как мы уже видели, нейрон, или *нервная клетка*, состоит из нескольких частей: тела, аксона и дендритов. Содержимое нейрона отделено от внешней среды *оболочкой нейрона*, которая, подобно цирковому шатру, натянута на замысловатый внутренний каркас нейрона, придавая каждой части клетки характерный трехмерный вид. Давайте заглянем внутрь нейрона и узнаем о функциях различных его частей (рис. 2.8).

Тело нейрона

Свое путешествие мы начнем с тела — округлой центральной части нейрона. Тело стандартного нейрона имеет около 20 мкм в диаметре. Водянистая жидкость внутри тела нейрона, называемая **цитозолем**, представляет собой соленый, богатый калием раствор, отделенный от внешней среды оболочкой нейрона. В теле содержится множество структур, окруженных оболочкой. Эти структуры называются **органеллами**. Тело нейрона содержит те же органеллы, что и прочие клетки животных. Важнейшими органеллами являются ядро, шероховатый эндоплазматический ретикулум и митохондрии. Все, что содержится в пределах клеточной оболочки, включая органеллы, но исключая ядро, называют **цитоплазмой**.

Ядро

Клеточное **ядро** расположено в центре, имеет округлую форму и около 5–10 мкм в диаметре. Оно покрыто двуслойной оболочкой, называемой *ядерной мембраной*. Ядерная мембрана пронизана порами диаметром около 0,1 мкм.

Внутри ядра расположены хромосомы, которые содержат генетический материал **ДНК** (**дезоксирибонуклеиновую кислоту**). Свою ДНК вы получили от своих родителей, в ней содержится схема всего вашего тела. ДНК во всех ваших нейронах одинакова, и она та же, что в клетках вашей печени или почек или любых других органов. Нейрон от клетки печени отличается особыми участками ДНК, которые используются для создания клетки. Эти сегменты ДНК называются **генами**.

Каждая хромосома содержит непрерывную двуспиральную цепь ДНК шириной 2 нм. Если разложить в ряд ДНК 46 человеческих хромосом, то их длина составит более 2 м. Если сравнивать ДНК с общим числом символов в этой книге, то гены будут равноценны отдельным словам в ней. Гены имеют длину от 0,1 до нескольких микрометров.

Процесс “считывания” ДНК называют **экспрессией генов**. Итоговым продуктом экспрессии генов является синтез молекул, называемых

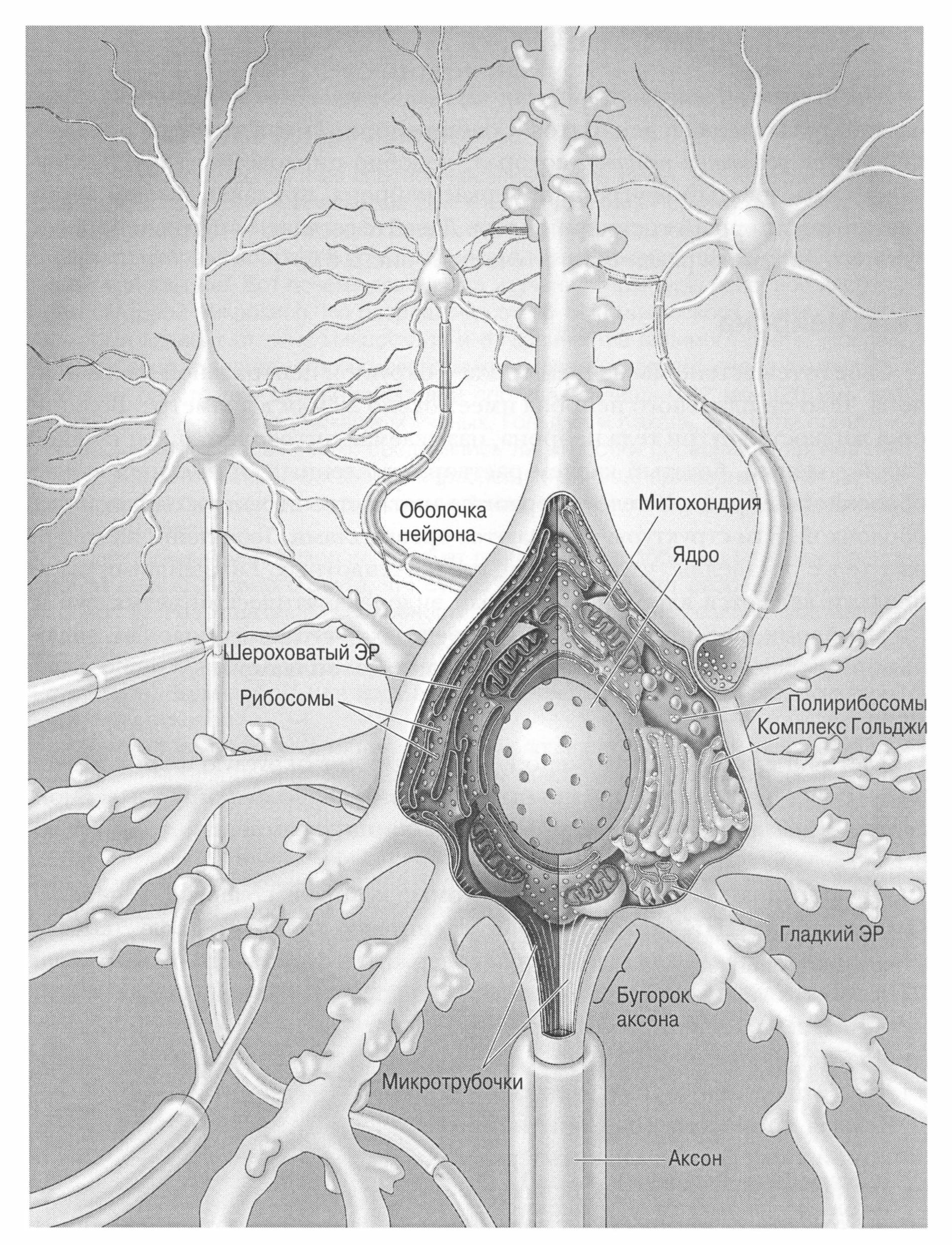


Рис. 2.8. **Внутреннее строение типичного нейрона**

протеинами (белками), которые существуют в огромном разнообразии форм и размеров, выполняют самые разные функции и дают нейронам практически все их уникальные характеристики. **Синтез белков**, сборка молекул протеинов, происходит в цитоплазме. Из-за того, что ДНК никогда не покидает пределы ядра, генетическая информация переносится посредниками к месту синтеза белков в цитоплазме. Эту функцию выполняет другая длинная молекула, называемая **информационной рибонуклеиновой кислотой**, или **иРНК.** иРНК состоит из четырех различных нуклеиновых кислот, соединенных вместе в разных последовательностях, образующих цепь. Подробная последовательность нуклеиновых кислот в цепи представляет информацию, содержащуюся в гене, подобно тому, как последовательность букв придает значения отдельным словам.

Процесс сборки фрагмента иРНК, содержащего информацию о гене, называется **транскрипцией**, а полученная в результате этого иРНК называется *транскриптом* (рис. 2.9, *а*). Между генами, кодирующими белки, расположены длинные отрезки ДНК, о функции которых до сих пор мало что известно. Однако некоторые из этих зон играют важную роль в регуляции транскрипции. С одной стороны гена расположен **промотор** — зона, к которой в начале транскрипции крепится фермент, синтезирующий РНК, — *РНК-полимераза*. Связывание полимеразы с промотором тесно регулируется другими белками, называемыми **факторами транскрипции**. На другом конце расположена последовательность ДНК, называемая *терминатором*, или *стоп-кодоном*, распознаваемая РНК-полимеразой как конечная точка транскрипции.

Помимо некодирующих зон ДНК, которые разделяют гены, часто внутри самих генов встречаются отрезки ДНК, не используемые для кодирования белка. Эти вставочные зоны называются *интронами*, а кодирующие последовательности называются *экзонами*. Первичные транскрипты содержат и интроны и экзоны, но затем в ходе процесса, называемого **сплайсингом РНК**, интроны вырезаются, а оставшиеся экзоны сшиваются воедино (рис. 2.9, *б*). Иногда вместе с интронами вырезаются и некоторые экзоны, за счет чего образуется альтернативная иРНК, которая на самом деле кодирует другой белок. Поэтому транскрипция одного гена может в конечном итоге дать несколько различных иРНК и разных белков.

Транскрипты иРНК выходят из ядра через поры в ядерной мембране и направляются к местам синтеза протеинов, расположенных в других областях нейрона. В этих местах молекула белка собирается подобно молекуле иРНК: путем связывания множества мелких молекул в цепь. В случае с протеинами строительными блоками служат **аминокислоты**, которых существует 20 различных видов. Процесс сборки молекулы белка из аминокислот по инструкциям иРНК называется **трансляцией**.

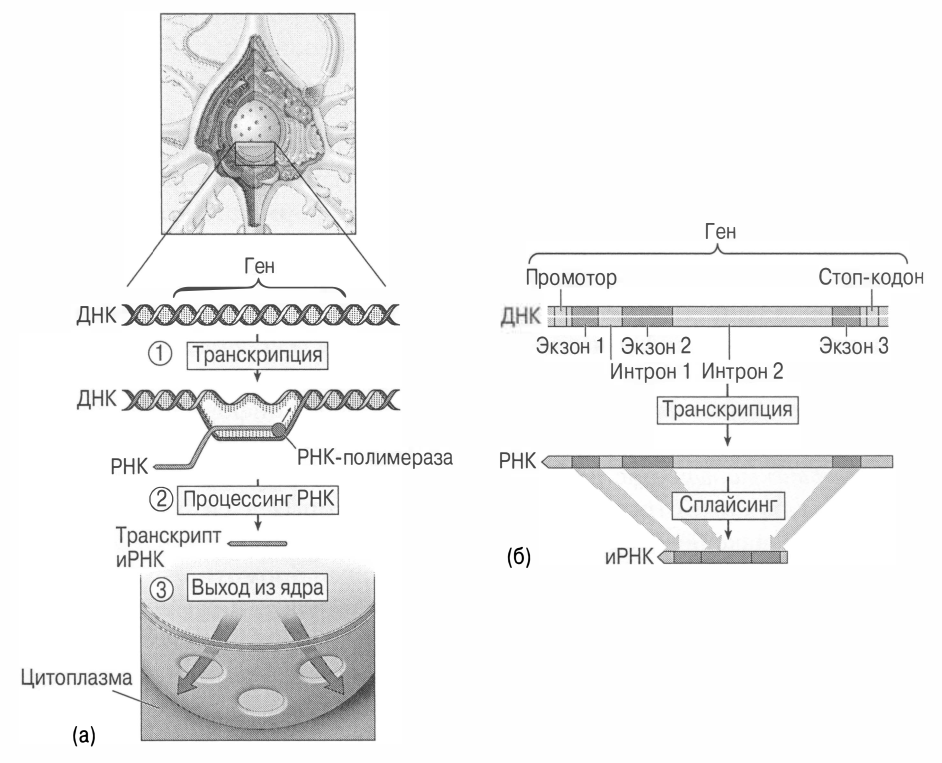


Рис. 2.9. **Транскрипция гена.** (**а**) Молекулы РНК синтезируются РНК-полимеразой, а затем превращаются в ходе процессинга в иРНК, которая переносит инструкции по сборке протеина из ядра в цитоплазму. (**б**) Транскрипция начинается на месте промотора гена и заканчивается на месте терминатора (стоп-кодона) гена. Первичная РНК должна пройти сплайсинг для удаления интронов, не кодирующих белок

Научное изучение этого процесса, который начинается в ядерной ДНК и заканчивается синтезом молекул белка в цитоплазме, называется *молекулярной биологией*. "Центральная догма" молекулярной биологии выглядит следующим образом:

ДНК $^{\text{Транскрипция}}$ мРНК $^{\text{Трансляция}}$ Белок

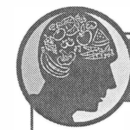
Гены нейронов, генетическое разнообразие и генная инженерия

Нейроны отличаются от других клеток тела особыми генами, которые экспрессируются как белки. Сейчас нам доступен новый взгляд на эти гены благодаря полной расшифровке человеческого **генома** — всей последовательности ДНК, составляющей генетическую информацию в наших

хромосомах. Нам известны 25 000 "слов", составляющих наш геном, а еще мы знаем расположение каждого из них на определенных участках хромосом. Более того, сейчас мы изучаем гены, которые экспрессируются исключительно в нейронах (врезка 2.2). Это знание открыло нам путь к пониманию генетического основания многих заболеваний нервной системы. При некоторых заболеваниях отсутствуют длинные участки ДНК, содержащие определенные гены; при других гены повторяются, что приводит к чрезмерной экспрессии определенного белка. Эти нарушения, называемые *изменением количества копий гена*, часто возникают в момент зачатия, когда отцовская и материнская ДНК смешиваются, создавая ДНК потомка. Недавно было доказано, что некоторые случаи тяжелых психических заболеваний, включая аутизм и шизофрению, вызываются изменением количества копий гена у пораженных детей.

Другие заболевания нервной системы вызваны *мутациями* — "опечатками" в гене или промежуточных зонах ДНК, регулирующих экспрессию генов. В некоторых случаях какого-либо белка может быть чрезвычайно много или же он может вовсе отсутствовать, нарушая функцию нейрона. Примером служит синдром хрупкой X-хромосомы, заболевание, которое проявляется умственной отсталостью и аутизмом и вызывается нарушением всего лишь одного гена. Многие наши гены имеют мелкие мутации, называемые *полиморфизмом одиночных нуклеотидов*, которые являются аналогами мелких опечаток — ошибок всего в одной букве. Обычно они благоприятные, но иногда такие мутации могут поражать нормальную функцию белка. Подобный полиморфизм одиночного нуклеотида, сам по себе или в комбинации с другими, может влиять на функцию нейронов.

Мозг образован генами, и понимание того, как они влияют на функции нейронов у здоровых и больных людей, является главной целью нейронауки. Важным прорывом стало изобретение инструментов **генной инженерии**, позволяющих менять организмы путем создания мутаций генов или их внедрения. Эта технология чаще всего использовалась на мышах, потому что нервная система этих быстро плодящихся млекопитающих схожа с человеческой. Сегодня в кругах нейроученых часто можно услышать о **"нокаутных" мышах** — мышах, у которых удален один из генов ("выбит из последовательности"). Таких мышей можно использовать для изучения развития заболеваний, таких как синдром хрупкой X-хромосомы, с целью коррекции. Другой подход — создание так называемых **трансгенных мышей**, которым внедрялись и экспрессировались сторонние гены; такие новые гены называют *трансгенами*. Также были созданы **модифицированные мыши**, родной ген которых заменялся модифицированным трансгеном.



Врезка 2.2. На переднем крае науки

Выражение собственного мнения в постгеномном веке

Расшифровка человеческой ДНК, завершенная в 2003 г., стала воистину фундаментальным достижением. Проект "Геном человека" определил все почти 25 000 генов человеческой ДНК. Сейчас мы живем в так называемом постгеномном веке, когда информация о наших генах, экспрессируемых в наших тканях, может использоваться для диагностики и лечения болезней. Нейроученые используют эту информацию, чтобы ответить на давние вопросы о биологической основе неврологических и психиатрических нарушений, а также как можно ближе подойти к истокам личности. Логично напрашивается следующее заключение. Мозг является продуктом экспрессируемых в нем генов. Различия в экспрессии генов между нормальным и больным мозгом (или мозгом с необычными способностями) могут использоваться для определения молекулярной основы наблюдаемых симптомов или свойств.

Уровень экспрессии гена определяется как количество копий транскриптов иРНК, синтезируемых различными клетками или тканями с целью дальнейшего синтеза определенных протеинов. Таким образом, для анализа экспрессии гена требуется сравнение относительно большого разнообразия иРНК в мозгу двух групп людей или животных. Одним из способов выполнить такое сравнение является использование микропанелей ДНК, создаваемых роботизированными машинами, которые упорядочивают тысячи маленьких точек синтетической ДНК на микроскопической панели. Каждая точка содержит уникальную последовательность ДНК, которая распознает различные последовательности иРНК и прилипает к ним. Чтобы сравнить экспрессию гена, в мозге двух исследуемых берут образцы иРНК. Затем иРНК одного мозга метят химическим веществом, излучающим зеленый свет, а иРНК другого мозга метят веществом, излучающим красный свет. Затем эти образцы наносят на микропанель. Гены с высокой степенью экспрессии вызывают яркое свечение пятен, а относительные различия в экспрессии гена определяются различиями цвета свечения (рис. А).

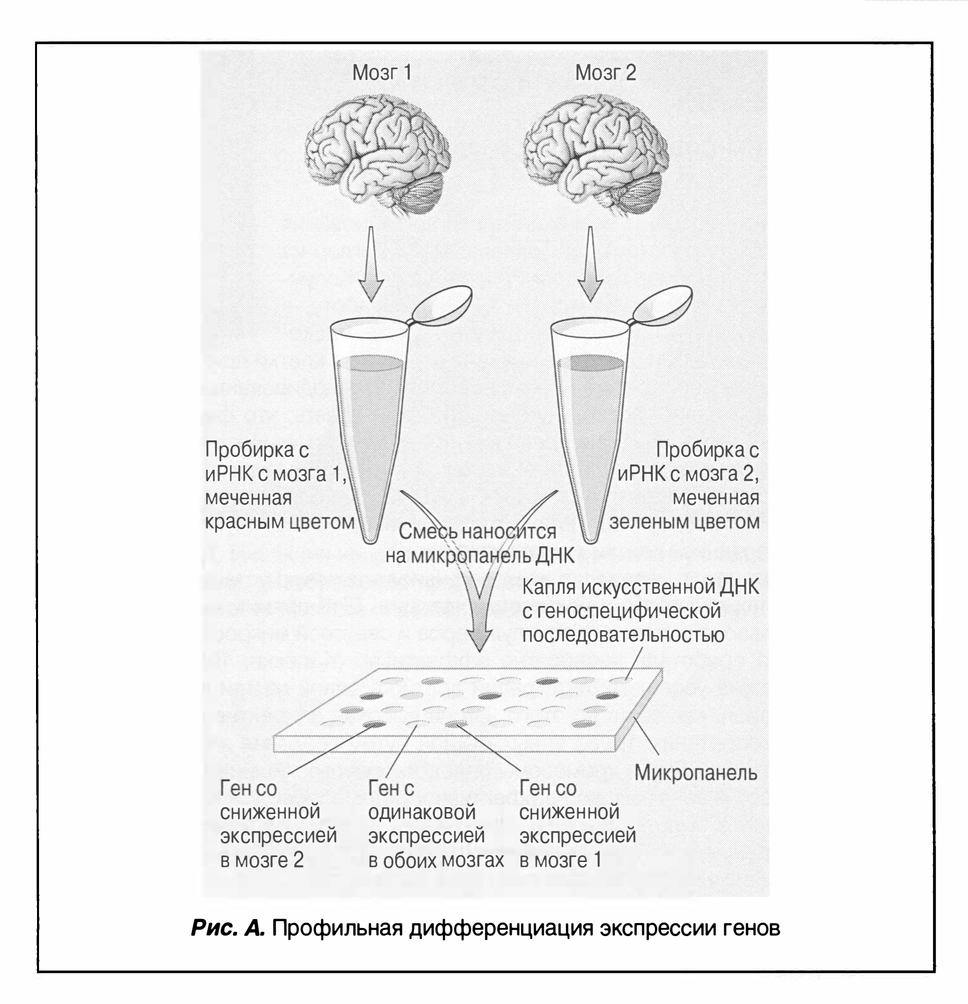
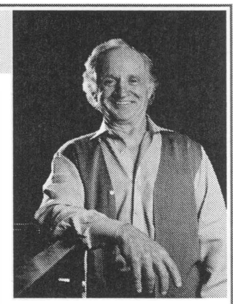


Рис. А. Профильная дифференциация экспрессии генов

На страницах этой книги вы еще не раз прочитаете, как генно-модифицированные животные используются в нейронауке. Открытия, позволившие генетически модифицировать мышей, сделали революцию в биологии. Исследователи, занимавшиеся этими разработками, в 2007 г. получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Этими учеными были Мартин Эванс из Кардиффского университета, Оливер Смитис из Университета Северной Каролины в Чапел-Хилл и Марио Капекки из Университета Юты (врезка 2.3).



Врезка 2.3. **Дорогой открытий**



Таргетирование генов у мышей

автор: Марио Капекки

Откуда у меня впервые возникла идея таргетирования генов у мышей? Из простого наблюдения. Майк Виглер из лаборатории Колд Спринг Харбор и Ричард Аксл из Колумбийского университета опубликовали в 1979 г. работу, в которой говорилось, что при воздействии на клетки млекопитающих смесью ДНК и фосфата кальция некоторые клетки принимали в себя ДНК в функциональной форме и экспрессировали закодированные в них гены. Это было поразительно, поскольку они ясно дали понять, что функциональная экзогенная ДНК может быть внедрена в клетки млекопитающих. Но меня удивило, почему их производительность была такой низкой. Была ли проблема в доставке, во встраивании экзогенной ДНК в хромосому или в экспрессии генов, внедренных в хромосому носителя? Что, если ввести очищенную ДНК прямо в ядро культивированной клетки млекопитающего?

Чтобы узнать это, я переделал электрофизиологическую установку коллеги в миниатюрную иголку, чтобы с ее помощью вводить ДНК прямиком в ядро живой клетки с использованием микроманипуляторов и световой микроскопии (рис. А). Эта процедура сработала невероятно эффективно (Капекки, 1980 г.). С этой методикой частота успешных интеграций достигла одной на три клетки вместо одной на миллион, как было до этого. Столь высокая эффективность привела прямиком к изобретению трансгенных мышей путем введения и случайной интеграции экзогенной ДНК в хромосомы оплодотворенных яйцеклеток, или зигот, мышей. Для достижения высокой эффективности экспрессии экзогенной ДНК в клетке-реципиенте было необходимо прикрепить небольшие фрагменты вирусной ДНК, которые, как мы поняли позже, содержат последовательности-усилители, критически важные для экспрессии генов эукариотов.

Но больше всего меня поразило то, что, когда в ядро клетки вводили множество копий одного гена, все эти молекулы выстраивались и связывались в порядке “конец в конец”. Эта последовательность получила название *конкатемер* (рис. Б). Это было удивительно и не могло быть случайностью. Мы решились безоговорочно доказать, что гомологическая рекомбинация, процесс, в котором хромосомы обмениваются генетической информацией во время клеточного деления, была ответственна за включение инородной ДНК (Фолгер и др., 1982 г.). Этот эксперимент показал, что все соматические клетки млекопитающих имеют весьма эффективный механизм замены сегментов ДНК со схожей нуклеотидной последовательностью. Инъекция в ядро тысячи копий последовательности одного гена приводила к интеграции в хромосому конкатемера, состоящего из тысячи копий этой последовательности, все из которых были одинаково направлены. Это простое наблюдение привело меня к мысли о возможности мутации любого гена любым возможным способом у живых мышей путем таргетирования генов (англ. *target* — мишень).

Воодушевленный этой идеей, я в 1980 г. подал заявку на грант в Национальный институт здоровья (НИЗ) США с предложением напрямую изменять последова-

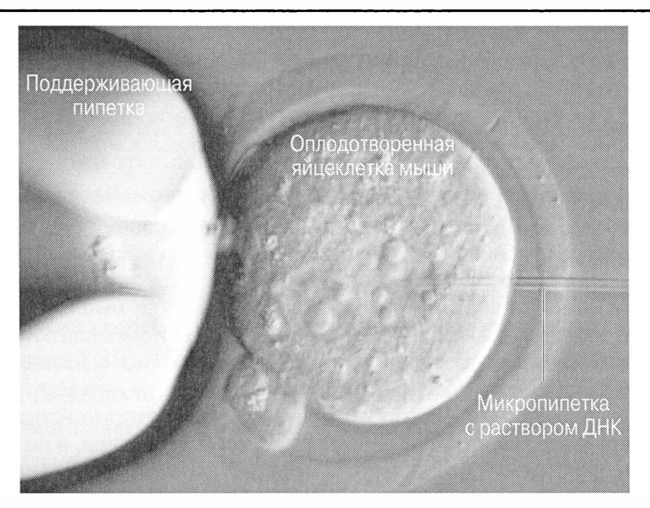


Рис. А. Инъекция инородной ДНК в оплодотворенную яйцеклетку мыши. (Изображение предоставил Dr. Peimin Qi, Division of Comparative Medicine, Massachusetts Institute of Technology)

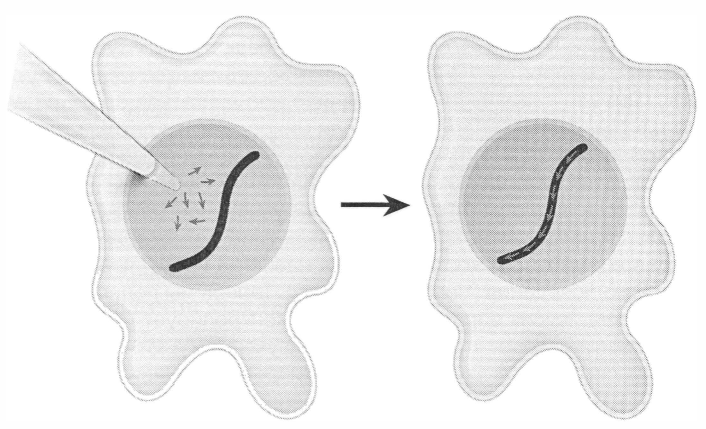


Рис. Б

тельность ДНК гена в культуре клеток млекопитающих путем гомологической рекомбинации. Мое предложение отклонили, хотя отказ был слабо аргументирован. В НИЗ утверждали, что даже если найти последовательность ДНК, достаточно похожую для осуществления гомологической рекомбинации в живых клетках млекопитающих (содержащих $3\text{–}10^9$ пар нуклеотидных основ), вероятность добавления в последовательность экзогенной ДНК будет чрезвычайно мала. К счастью, моя заявка на грант содержала еще два предложения, которые понравились коллегии в НИЗ, и они выделили средства на эти проекты. Я использовал эти средства на

реализацию проекта таргетирования генов. Спустя четыре года у нас уже были результаты, подтверждающие, что мы можем выполнять таргетирование генов в клетках млекопитающих. Затем я направил повторную заявку на грант в ту же комиссию в НИЗ, на этот раз предложив расширить таргетирование генов на создание мутантных мышей. Их экспертное заключение начиналось со следующих слов: "Мы рады, что вы не последовали нашему совету..."

На развитие техники таргетирования генов мышей у меня ушло 10 лет (Томас и Капекки, 1987 г.). Но до этого успеха нам пришлось понять механизмы гомологической рекомбинации в клетках эукариотов. Также из-за низкой частоты таргетирования генов, если бы мы могли перенести нашу технологию на мышей, нам бы потребовались эмбриональные стволовые клетки мышей, способные к образованию зародышевых линий, — сперматозоиды и яйцеклетки — у взрослых животных. Я впал в депрессию после серии неудач с использованием клеток эмбриональной карциномы (ЭК). Затем до меня дошел слух, что Мартин Эванс из Кембриджа выделил более многообещающие клетки, которые напоминали ЭК, но в отличие от них были взяты от нормального эмбриона мыши, а не из опухоли. Я позвонил ему и спросил, насколько достоверна эта информация, и он сказал, что абсолютно достоверна. Я сразу же спросил, можно ли приехать к нему в лабораторию, чтобы научиться работать с этими клетками, и он дал утвердительный ответ. Рождество 1985 г. в Кембридже было восхитительным. Мы с женой, которая работает вместе со мной, провели прекрасные пару недель, изучая обращение с этими невероятными клетками и их использование для создания мышей, способных к передаче зародышевой линии.

Исследователи очень часто предвзято оценивают роль изучаемого ими гена в биологии мышей и поэтому очень удивляются, если их ген нокаутируют (удаляют из ДНК). Таргетирование генов заставило нас двигаться сразу в нескольких направлениях, включая исследование роли микроглии — клеток, мигрирующих в мозг после образования в костном мозге наряду с иммунными и кровяными клетками. Мутация этих клеток у мышей вызвала патологию, очень напоминающую трихотилломанию у людей — обсессивно-компульсивное расстройство, которое характеризуется неудержимым желанием вырывать у себя волосы. Удивительно, но пересадка нормального костного мозга навсегда избавляла мышей от этого патологического поведения (Чен и др., 2010 г.). Теперь мы полностью поглощены попытками понять, каким образом микроглия контролирует циркуляцию исходящих нервных импульсов, и, что еще важнее, изучением плотного взаимоотношения иммунной системы (в данном случае микроглии) и нейропсихиатрических нарушений, таких как депрессия, аутизм, шизофрения и болезнь Альцгеймера.

Источники

Capecchi MR. 1980. High effi ciency transformation by direct microinjection of DNA into cultured mammalian cells. *Cell* 22:479–488.

Chen SC, Tvrdik P, Peden E, Cho S, Wu S, Spangrude G, Capecchi MR. 2010. Hematopoietic origin of pathological grooming in Hoxb8 mutant mice. *Cell* 141(5):775–785.

Folger KR, Wong EA, Wahl G, Capecchi MR. 1982. Patterns of integration of DNA microinjected into cultured mammalian cells: evidence for homologous recombination between injected plasmid DNA molecules. *Molecular and Cellular Biology* 2:1372–1387.

Thomas KR, Capecchi MR. 1987. Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. *Cell* 51: 503–512.

Шероховатый эндоплазматический ретикулум

Синтезируя белки, нейроны используют информацию, заложенную в генах. Синтез протеинов происходит в плотных шарообразных структурах цитоплазмы, называемых **рибосомами**. Транскрипты иРНК связываются с рибосомами, и они транслируют команды, содержащиеся в транскриптах, на сборку белковой молекулы. Другими словами, рибосомы используют чертеж, предоставляемый иРНК, для производства белка из строительного материала, представленного аминокислотами.

Многие рибосомы нейронов прикреплены к складкам мембраны, называемой **шероховатым эндоплазматическим ретикулумом**, или **шероховатым ЭР** (рис. 2.10). Шероховатый ЭР в изобилии содержится в нейронах, его там гораздо больше, чем в глии или большинстве других клеток. Вы уж знакомы с шероховатым ЭР, правда, вам они известны под другим именем — *тельца Ниссля*. Эта органелла окрашивается красителем, предложенным Нисслем больше 100 лет назад.

Шероховатый ЭР является главным местом синтеза белков в нейронах, но далеко не все рибосомы прикреплены к ЭР. Многие свободно плавают в цитоплазме — это так называемые *свободные рибосомы*. Некоторые свободные рибосомы имеют вид бусин на нитке и называются **полирибосомами**. Нитью служит одиночная цепь иРНК, а группа рибосом работает на ней, создавая одновременно несколько копий одного и того же белка.

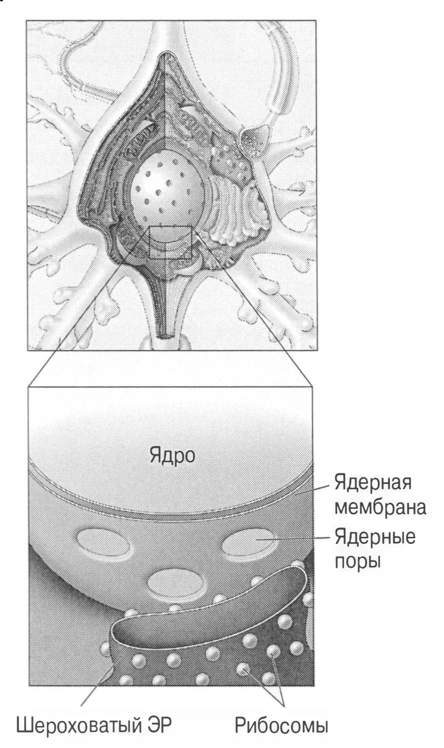


Рис. 2.10. **Шероховатый эндоплазматический ретикулум, или шероховатый ЭР**

Так в чем же различие между белками, которые синтезируются на шероховатом ЭР и в свободных рибосомах? Ответ зависит от конечного назначения молекулы белка. Если белок должен находиться в цитозоле нейрона, то транскрипт иРНК проходит мимо шероховатого ЭР и притягивается к свободным рибосомам (рис. 2.11, *а*). А если белок предназначен для встраивания в оболочку клетки или органелл, он синтезируется на шероховатом ЭР. По мере сборки молекулы

белка она вплетается в оболочку ЭР, где и застревает (рис. 2.11, *б*). Неудивительно, что нейроны так богаты шероховатым ЭР, ведь, как мы увидим в дальнейших главах, именно особые мембранные белки придают клеткам их характерные особенности в обработке информации.

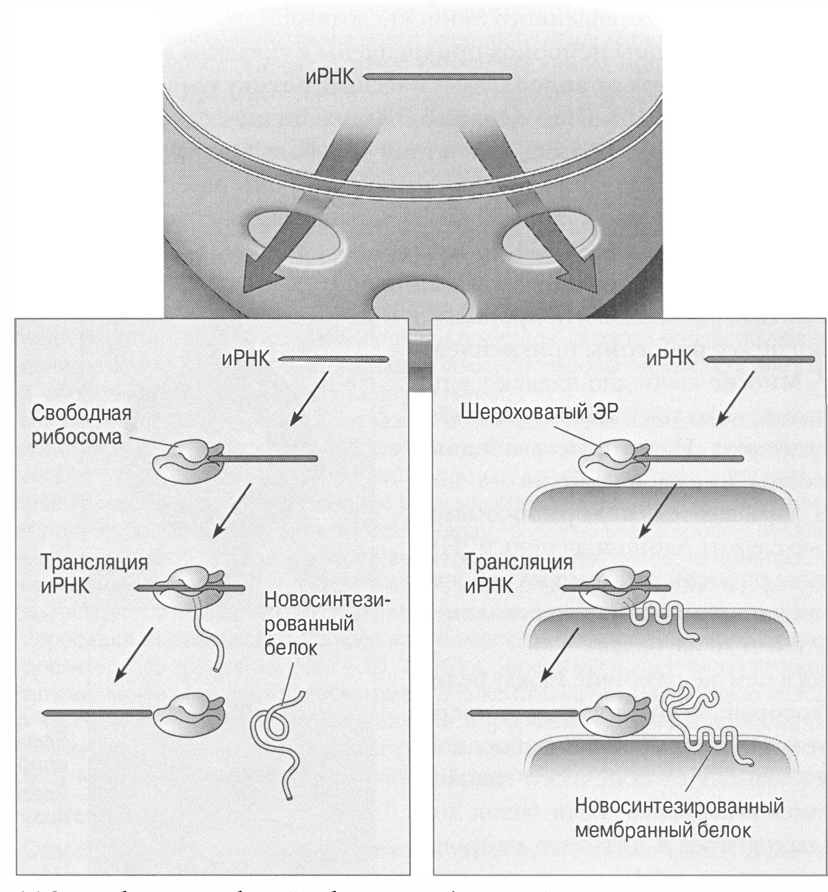


Рис. 2.11. **Синтез белка на свободной рибосоме и на шероховатом ЭР**. мРНК крепится к рибосоме, начиная процесс синтеза. (**а**) Белки, синтезируемые на свободных рибосомах, предназначены для цитозоля. (**б**) Белки, синтезируемые шероховатым ЭР, должны быть окружены оболочкой или встроены в нее. Белки, ассоциированные с оболочкой, вплетаются в нее по мере сборки

Гладкий эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи

Оставшаяся часть цитозоля тела нейрона заполнена пачками мембранных органелл, которые очень напоминают шероховатый эндоплазматический ретикулум, только без рибосом. Они настолько похожи на него, что называются **гладким эндоплазматическим ретикулумом**, или **гладким ЭР.** Гладкий ЭР — гетерогенный по своей структуре и выполняет разные функции в зависимости от места нахождения. Иногда гладкий ЭР является продолжением шероховатого ЭР. Считается, что он служит местом, где белки, выступающие из оболочки, аккуратно складываются, принимая характерный трехмерный вид. Другие виды гладкого ЭР не принимают непосредственного участия в образовании белков, зато регулируют внутреннюю концентрацию веществ, таких как кальций. (Эта органелла особо важна в мышечных клетках, где она называется *саркоплазматическим ретикулумом* (сетью).)

Стопки окруженных мембраной дисков, расположенных на самой периферии тела нейрона, называются **аппаратом (комплексом) Гольджи**, описанным впервые в 1989 г. ученым Камилло Гольджи (рис. 2.12). Это место обширной "посттрансляционной" химической обработки белков. Одной из важных функций комплекса Гольджи считают сортировку белков, которые должны быть доставлены к другим частям нейрона, таким как аксон или дендриты.



Рис. 2.12. **Аппарат Гольджи**. Сложная органелла, сортирующая только что синтезированные белки, которым предстоит доставка к другим областям нейрона

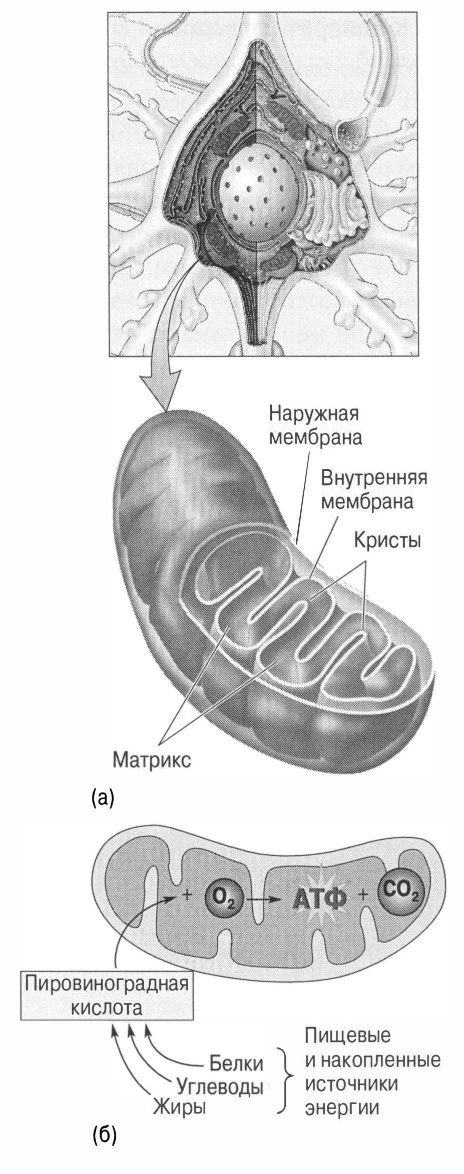


Рис. 2.13. **Роль митохондрий.** (**а**) Компоненты митохондрии. (**б**) Клеточное дыхание. АТФ производит энергетическую валюту, поддерживающую биохимические реакции нейрона

Митохондрии

Еще один вид органелл в теле нейрона – митохондрии. В нейронах эти палочкообразные структуры достигают длины 1 мкм. Под их наружной оболочкой расположены множественные складки внутренней оболочки, называемые *кристами*. Между крист расположено внутреннее пространство, называемое *матриксом* (рис. 2.13, *а*).

Митохондрии служат местом *клеточного дыхания* (рис. 2.13, *б*). "Вдыхая", митохондрия втягивает в себя пировиноградную кислоту (получаемую из сахаров и при распаде белков и жиров) и кислород, которые свободно плавают в цитозоле. Во внутреннем пространстве митохондрии пировиноградная кислота вступает в сложный каскад биохимических реакций, называемый *циклом Кребса* в честь немецко-британского ученого Ганса Кребса, впервые предложившего его в 1937 г. Цикл Кребса создает энергию, которая в ходе серии других реакций внутри крист (эта последовательность реакций называются *электронно-транспортной цепью*) вызывает добавление дополнительного фосфатного остатка к молекуле аденозиндифосфата (АДФ) с образованием **аденозинтрифосфата** (**АТФ**) – источника энергии для клетки. "Выдыхая", митохондрия выделяет по 17 молекул АТФ на каждую поглощенную молекулу пировиноградной кислоты.

АТФ – энергетическая валюта клетки. Химическая энергия, содержаща-

яся в АТФ, питает большинство биохимических реакций нейрона. Например, в главе 3 мы узнаем, что особые белки оболочки нейрона используют энергию, полученную при распаде АТФ до АДФ, для перекачки некоторых веществ через оболочку с целью создания градиента концентраций по разные стороны оболочки нейрона.

Оболочка нейрона

Оболочка нейрона служит своеобразным барьером, окружающим цитоплазму нейрона и преграждающим путь некоторым веществам, растворенным в жидкости, омывающей нейрон снаружи. Оболочка имеет толщину около 5 нм и пронизана белковыми молекулами. Как упоминалось ранее, одни мембранные белки перекачивают вещества изнутри наружу, другие образуют поры, регулирующие проницаемость оболочки для определенных веществ. Одно из важных свойств нейрона состоит в том, что белковый состав оболочки различен в разных местах расположения — на теле, аксоне или дендритах.

Нельзя понять функции нейронов, не поняв функции и структуру его оболочки и связанных с ней белков. Эта тема настолько важна, что мы уделим ей значительную часть следующих четырех глав, в которых рассмотрим, каким образом оболочка наделяет нейроны столь примечательной способностью проводить электрические сигналы через мозг и тело.

Цитоскелет

Ранее мы сравнивали оболочку нейрона с цирковым шатром, натянутым на внутреннем каркасе. Этот каркас называется *цитоскелетом* и придает нейрону его характерный внешний вид. “Костями” цитоскелета служат микротрубочки, микрофиламенты и нейрофиламенты (рис. 2.14). Однако в отличие от каркаса шатра, цитоскелет нейрона не статичен. Элементы цитоскелета динамически регулируются и пребывают в постоянном движении. Можете не сомневаться, что, пока вы читаете это предложение, нейроны в вашем мозге активно извиваются.

Микротрубочки

Микротрубочки — относительно крупные элементы, расположены вдоль отростков нейрона и составляют в диаметре до 20 нм. Микротрубочка выглядит как прямая толстостенная полая трубка. Стенка трубки состоит из мелких нитей, переплетенных, подобно канату, вокруг полого центра. Каждая такая мелкая нить состоит из белка *тубулина*. Одиночная молекула тубулина мала и шарообразна. Веретено состоит из группы тубулинов, “нанизанных” подобно бусам на центральную нить. Процесс объединения

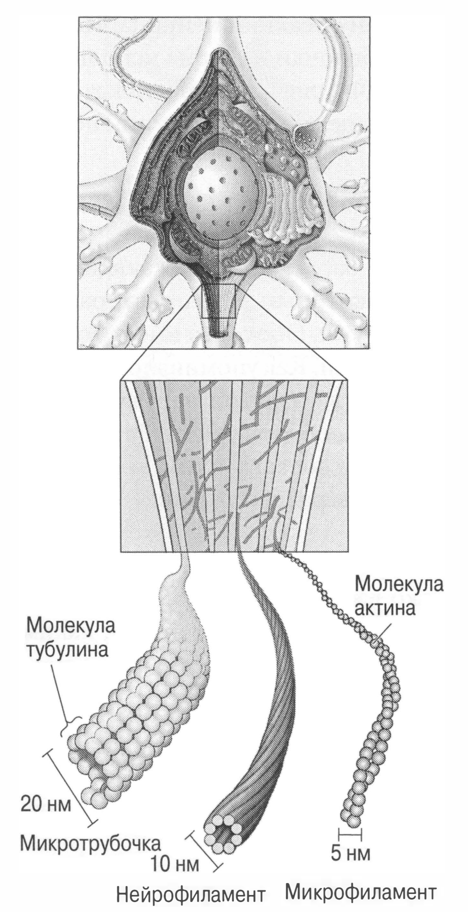


Рис. 2.14. **Компоненты цитоскелета**. Комбинация микротрубочек, нейрофиламентов и микрофиламентов придает нейрону его характерную форму

мелких белков с целью образования длинных волокон называется *полимеризацией*, а полученное в ходе полимеризации волокно — *полимером*. Полимеризация и деполимеризация микротрубочек и, следовательно, форма нейрона регулируются различными сигналами внутри нейрона.

Одним из классов протеинов, принимающих участие в регуляции сборки и функционирования микротрубочек, являются *белки, ассоциированные с микротрубочками* (*БАМ*). К их функциям (многие из которых пока неизвестны) относят прикрепление микротрубочек друг к другу и к прочим частям нейрона. Патологические изменения БАМ аксонов, называемых *тау*-белками, были замечены при деменции, сопровождающей болезнь Альцгеймера (врезка 2.4).

Микрофиламенты

Толщина **микрофиламентов** приблизительно равна толщине оболочки нейрона и примерно составляет 5 нм. Микрофиламенты расположены во всех частях нейрона, но больше всего их в нейритах. Микрофиламенты выглядят как веретено из двух тонких нитей, являющихся полимерами белка *актина*. Актин — один из самых распространенных белков во всех типах клеток, включая нейроны. Считается, что он принимает участие в изменении формы клетки. На самом деле актиновые волокна критически важны в механизме мышечных сокращений.

Подобно микротрубочкам, актиновые микрофиламенты находятся в непрерывном процессе сборки и разборки, подчиняясь сигналам внутри нейрона. Подобно микротрубочкам, микрофиламенты проходят вдоль отростков нейрона и тесно связаны с оболочкой. Они крепятся к оболочке благодаря связям с сетью волокнистых белков, выстилающих внутреннюю поверхность оболочки, подобно паутине.

Нейрофиламенты

Диаметр **нейрофиламентов** составляет 10 нм, т.е. по размеру они занимают промежуточное место между микротрубочками и микрофиламентами. Во всех других тканях тела нейрофиламенты фигурируют как *промежуточные нити* и лишь в нейронах называются *нейрофиламентами*. Разница в названиях отражает различия в структуре. Например, *кератиновые* промежуточные нити при переплетении образуют волосы.

В отличие от других рассмотренных нами волокнистых структур нейрофиламенты напоминают кости и связки скелета. Нейрофиламент состоит из множества субъединиц (структурных блоков), сплетенных наподобие веревки. Каждое волокно веревки состоит из одиночной длинной молекулы белка, что придает нейрофиламентам огромную механическую прочность.

Аксон

Мы уже рассмотрели тело, органеллы, оболочку и цитоскелет. Эти структуры не уникальны для нейронов, они свойственны всем клеткам нашего тела. Пришло время изучить аксон — структуру, свойственную исключительно нейронам и специализирующуюся в нервной системе на передаче информации на большие расстояния.

Аксон берет свое начало из области, называемой **аксонным бугорком** — выпирающего из тела нейрона сегмента (рис. 2.15). Две черты отличают аксон от тела.

1. Аксон не содержит шероховатого ЭР, и в нем расположено очень небольшое количество свободных рибосом, которые, впрочем, могут и вовсе отсутствовать.
2. Оболочка аксона кардинально отличается от оболочки тела по белковому составу.

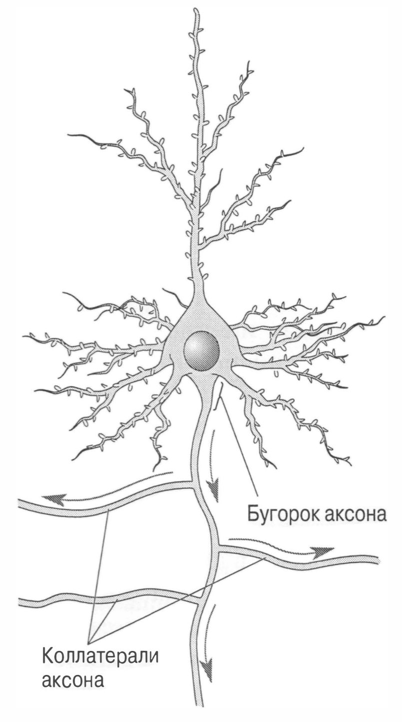


***Рис. 2.15.* Аксон и его коллатерали**. Аксон, подобно телеграфному кабелю, передает электрические импульсы в удаленные места нервной системы. Стрелки указывают направление передачи информации

Структурные различия обусловливают функциональные. Из-за отсутствия рибо-

сом в аксоне не происходит синтез белка. Это означает, что все белки аксона должны производиться в теле. А различные белки оболочки аксона позволяют ему служить в качестве провода, по которому информация передается на большие расстояния.

Длина аксона значительно варьирует — она может быть меньше миллиметра и больше метра. Аксоны часто разветвляются, и эти ветви, называемые **коллатералями аксона**, могут протягиваться на большие расстояния, связываясь с различными частями нервной системы. Иногда коллатераль аксона возвращается, связываясь с той же клеткой, от которой отходит аксон, или с дендритами соседних клеток. Такие ответвления аксона называют *возвратными коллатералями*.

Диаметр аксона также непостоянен, например у человека он варьирует от менее 1 мкм до 25 мкм, а у кальмара — до 1 мм. Такое разнообразие размеров аксонов очень важно. Как вы узнаете из главы 4, скорость *нервного импульса* (электрического сигнала, передаваемого аксоном), зависит от диаметра аксона. Чем больше диаметр, тем быстрее проходит импульс.

Терминаль аксона

Все аксоны имеют свое начало (аксонный бугорок), середину (собственно аксон) и конец. Конец аксона называется **терминалью**, или **терминальной бляшкой** (от фр. *bouton*), что отражает тот факт, что он обычно выглядит как расширенный диск (рис. 2.16). Терминаль — это место, где аксон контактирует с другими нейронами (или другими клетками), передавая им информацию. Эта точка контакта называется **синапсом**. Слово “синапс” пришло из греческого языка, где оно означало “связанные воедино”. Иногда аксон имеет несколько ответвлений на своем конце, все эти ветви образуют синапсы с дендритами или телами нейронов в одной и той же области. Все вместе эти ветви носят название **терминальной кроны** аксона. Иногда аксоны образуют синапсы в расширенных областях, расположенных на всей их длине, а затем продолжаются, заканчиваясь в других зонах нервной системы (рис. 2.17). Эти расширения называются *попутными бляшками*. Во всех случаях, когда нейрон связан синапсом с другой клеткой, говорят, что он *иннервирует* эту клетку, или отвечает за ее **иннервацию**.

Цитоплазма аксонной терминали имеет несколько отличий от цитоплазмы аксона.

1. Микротрубочки не доходят до терминали.
2. Терминали содержат огромное количество окруженных оболочкой пузырьков, которые называются **синаптическими пузырьками** и имеют 50 нм в диаметре.

3. Внутренний слой оболочки синапса имеет особо плотное белковое покрытие.
4. Цитоплазма терминали аксона богата митохондриями. Это указывает на то, что она потребляет много электроэнергии.

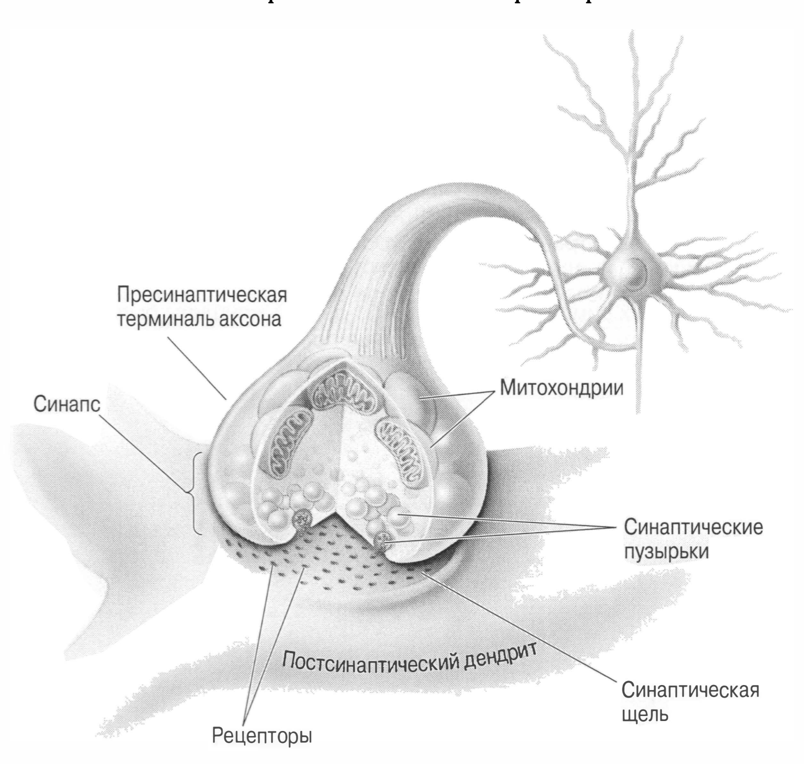


Рис. 2.16. **Терминаль аксона и синапс**. Терминали аксона образуют синапсы с дендритами или телами других нейронов. Когда нервный импульс достигает пресинаптической терминали аксона, из синаптических пузырьков в синаптическую щель выделяются молекулы нейромедиаторов. Затем нейромедиаторы связываются со специфическими рецепторными белками постсинаптической клетки, что позволяет сгенерировать в ней электрические или химические сигналы

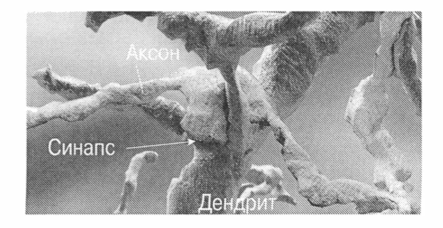
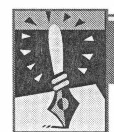


Рис. 2.17. **Попутная бляшка**. Аксон (желтый) образует с дендритом (синий) синапс в месте их пересечения. Синапс воссоздан из серии электронных микрофотографий. (Изображение предоставили Dr. Sebastian Seung, Princeton University, and Kris Krug, Pop Tech)



Врезка 2.4. **Это интересно**

Болезнь Альцгеймера и цитоскелет нейрона

Нейриты — самые примечательные структурные особенности нейрона. Их сложное ветвящееся строение, критически важное для обработки информации, отражает структуру цитоскелета нейрона. Поэтому можно предположить, что серьезное нарушение функций мозга может быть вызвано разрушением цитоскелета нейронов. Например, болезнь Альцгеймера характеризуется разрывом цитоскелета нейронов коры головного мозга — области, которая крайне важна для когнитивных функций. Это заболевание и лежащая в его основе патология мозга были впервые описаны в 1907 г. немецким врачом А. Альцгеймером в работе под названием "Странная болезнь коры мозга". Ниже приведены отрывки из этой работы.

> Одним из первых симптомов болезни у 51-летней женщины было сильное чувство ревности к ее мужу. Вскоре у нее проявилось быстро нарастающее ухудшение памяти: она не могла найти дорогу домой, перекладывала вещи с места на место, пряталась, а иногда, когда думала, что люди хотят ее убить, начинала громко кричать.
>
> Движения пациентки свидетельствовали о ее полной беспомощности. Она была дезориентирована во времени и пространстве. Время от времени она заявляла, что ничего не понимает, что запуталась и совершенно потерялась. Порой она воспринимала визит врача как официальный прием и извинялась, что не успела закончить работу, а иной раз начинала кричать, потому что думала, что доктор пришел ее оперировать. Бывали случаи, когда она возмущенно выпроваживала пришедшего врача, обвиняя его в том, что он хочет надругаться над ней. Порой в бреду она таскала с места на место одеяла и простыни, звала мужа и дочь и, похоже, испытывала слуховые галлюцинации. Она могла часами кричать ужасным голосом.
>
> Психическая регрессия стабильно нарастала. Через четыре с половиной года болезни пациентка умерла. Под конец она впала в полнейшую апатию и постоянно лежала в постели в позе эмбриона (Bick et al., 1987, pp. 1–2).

После ее смерти Альцгеймер изучил мозг женщины под микроскопом и отметил изменения "нейрофибрилл" — элементов цитоскелета, которые окрашивал раствором серебра.

> Окраска серебром по Бильшовскому показала весьма характерные изменения в нейрофибриллах. В нормальной на первый взгляд клетке одно или несколько отдельных волокон отличались толщиной и окраской. На более поздней стадии аналогичные изменения претерпевало значительное количество расположенных параллельно фибрилл. Они образовывали пучки и постепенно продвигались к поверхности клетки. В конце концов ядро и цитоплазма исчезали, и лишь запутанный пучок фибрилл указывал на место, где когда-то был нейрон.
>
> Поскольку эти фибриллы окрашиваются красителями, не действующими на нормальные фибриллы, очевидно, имеет место химическая трансфор-

мация вещества фибрилл. В этом может крыться причина того, почему фибриллы переживают смерть клетки. Похоже, что трансформация фибрилл происходит параллельно с накоплением пока не изученного патологического продукта метаболизма нейрона. Подобные повреждения наблюдаются приблизительно в 25–30% всех нейронов коры головного мозга. Многочисленные нейроны, особенно в верхних слоях коры, совершенно исчезают (Bick et al., 1987, pp. 2–3).

Тяжесть течения деменции при болезни Альцгеймера четко коррелирует с количеством и распространенностью образований, известных сегодня как *нейрофибриллярные клубки* — "надгробия" мертвых и умирающих нейронов (рис. А). Скорее всего, образование клубков в коре головного мозга, весьма вероятно, вызовет симптомы заболевания, как и предполагал Альцгеймер. С помощью электронной микроскопии удалось установить, что главным компонентом клубков являются *парные спиральные филаменты* — длинные волокнистые белки, переплетенные вместе наподобие веревки (рис. Б). Сегодня известно, что эти филаменты состоят из *тау-белка*, ассоциированного с микротрубочками.

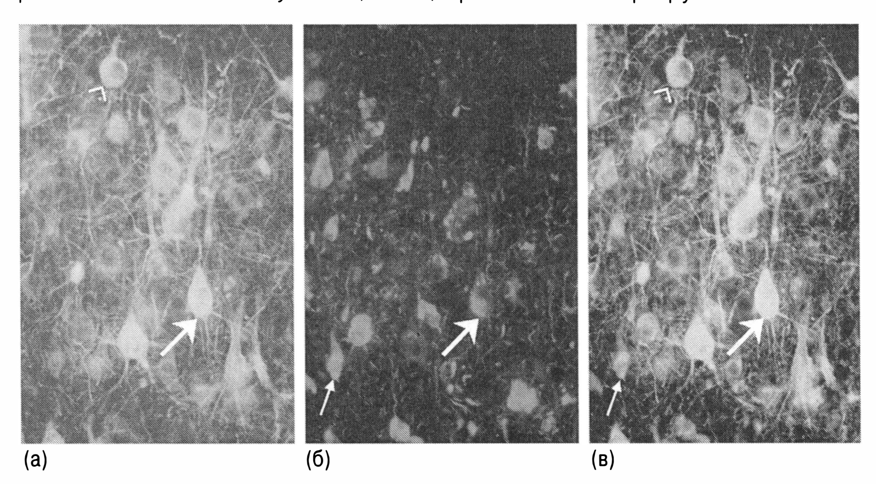


Рис. А. **Нейроны в мозге человека с болезнью Альцгеймера. Нормальные нейроны содержат нейрофиламенты, но не содержат нейрофибриллярные клубки. (а) Ткань мозга, окрашенная по методу, который вызывает зеленое свечение нейрофиламентов нейронов, показывая, таким образом, живые нейроны. (б) Та же область мозга, окрашенная с целью демонстрации тау-белка в нейрофибриллярных клубках, которые проявляются красным свечением. (в) Взаимное наложение изображений *а* и *б*. Угловая стрелки указывает на нейрон, содержащий нейрофиламенты и не содержащий клубки; этот нейрон здоров. Большая стрелка указывает на нейрон, содержащий нейрофиламенты и проявляющий свидетельства накопления тау-белка; следовательно, он поражен. Маленькая стрелка указывает на мертвый нейрон, который не содержит нейрофиламентов. Оставшийся клубок является надгробным камнем на могиле нейрона, убитого болезнью Альцгеймера. (Изображения предоставил Dr. John Morrison, модифицированы из Vickers et al., 1994)**

В норме тау-белки функционируют как мостики, объединяющие микротрубочки в аксонах, поддерживая их прямое и параллельное друг другу направление. При болезни Альцгеймера тау-белок открепляется от микротрубочек и накапливается в теле клетки. Разрыв цитоскелета вызывает ослабление аксона, что влияет на нормальную передачу информации в пораженном аксоне.

Что же вызывает такие изменения тау-белка? Ученые обратили внимание на другой белок, накапливаемый при болезни Альцгеймера, *амилоид*. Исследования болезни Альцгеймера продвигаются очень быстро, но до сих пор нет единого мнения о том, является ли амилоид первым шагом в процессе, ведущем к образованию нейрофибриллярных клубков и деменции. На текущий момент методы лечения сосредоточены вокруг стратегий по снижению накопления амилоида в мозгу. Потребность эффективного метода лечения крайне высока: только в США этим трагическим заболеванием болеет свыше пяти миллионов человек.

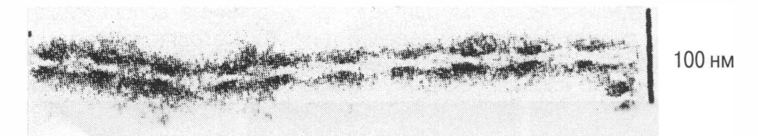


Рис. Б. Парные спиральные филаменты клубков. (*Источник:* Goedert, 1996, Fig. 2b)

Синапс

Передаче информации от одного нейрона другому в синапсе посвящены главы 5 и 6, однако здесь мы рассмотрим этот процесс в кратком виде. У синапса две стороны — *пресинаптическая* и *постсинаптическая* (см. рис. 2.16). Эти названия определяют направление прохождения информации от “пре” к “пост”. Пресинаптическая сторона обычно представлена терминалью аксона, а в роли постсинаптической стороны может выступать дендрит или тело другого нейрона. Пространство между пресинаптической и постсинаптической мембраной называется **синаптической щелью**. Передача информации в синапсе от одного нейрона к другому называется **синаптической передачей**.

В большинстве синапсов информация, пришедшая в виде электрического импульса по аксону, в терминали преобразуется в химический сигнал, пересекающий синаптическую щель. На постсинаптической мембране этот химический сигнал вновь преобразуется в электрический. Химический сигнал, называемый **нейромедиатором**, хранится и выделяется из синаптических пузырьков в терминали аксона. Как мы увидим позже, разные нейроны используют разные виды нейромедиаторов.

Такая трансформация информации из электрической в химическую и обратно делает возможными многие вычислительные функции мозга. Модификация этого процесса имеет место в памяти и обучении, а нарушения

синаптической передачи встречаются при определенных психических заболеваниях. Синапс также является местом действия многих токсинов и большинства психоактивных веществ.

Аксонный транспорт

Как говорилось ранее, одной из особенностей цитоплазмы аксона, включая цитоплазму терминали, является отсутствие рибосом. Рибосомы являются клеточными фабриками по производству белка, а их отсутствие означает, что белки синтезируются в теле нейрона, а затем доставляются к аксону. Еще в середине XIX века английский физиолог Август Валлер показал, что при отделении от родительской клетки аксоны теряют жизнеспособность. Процесс дегенерации аксонов при их пересечении известен сегодня как *Валлерова дегенерация*. Этот процесс можно отслеживать с помощью нескольких методов окрашивания, поэтому Валлерова дегенерация является одним из способов отслеживания аксонных связей мозга.

Валлерова дегенерация возникает вследствие прерывания нормального перемещения веществ от тела нейрона к терминали аксона. Такое движение веществ вдоль аксона называется **аксонным транспортом**. Впервые он был продемонстрирован в экспериментах американского нейробиолога Пола Вайса и его коллег в 1940-х годах. Они узнали, что при перевязке аксона вещества накапливаются в проксимальной части от узла, ближе к телу нейрона. При снятии узла накопленные вещества двигались вниз по аксону со скоростью 1–10 мм в сутки.

Это было важным наблюдением, но далеко не полным. Если бы все вещества перемещались по аксону лишь благодаря этому транспортному механизму, то они достигали бы концов самых длинных нейронов как минимум полгода — слишком долго, чтобы накормить голодающие синапсы. В конце 1960-х годов разрабатывались методы отслеживания перемещения белковых молекул по аксону к его терминалям. Применяемые методы предполагали введение в тело нейрона радиоактивных аминокислот. (Аминокислоты, как вы помните, служат строительным материалом для белков.) Меченые аминокислоты собирались в белки, а затем ученые засекали время, за которое радиоактивные белки достигали терминалей, и вычисляли скорость транспорта. Выяснилось, что *быстрый аксонный транспорт* (в отличие от *медленного аксонного транспорта*, открытого Вайсом) происходит со скоростью свыше 1000 мм в сутки.

Сегодня нам известно больше о работе быстрого аксонного транспорта. Вещества заключаются в пузырьки, которые затем перемещаются по микротрубочкам аксона. Своеобразные “ножки” образованы белком *кинезином*, а сам процесс происходит за счет энергии АТФ (рис. 2.18). Кинезин

перемещает вещества лишь от тела к терминалям. Все перемещение веществ в этом направлении называется **антеградным транспортом**.

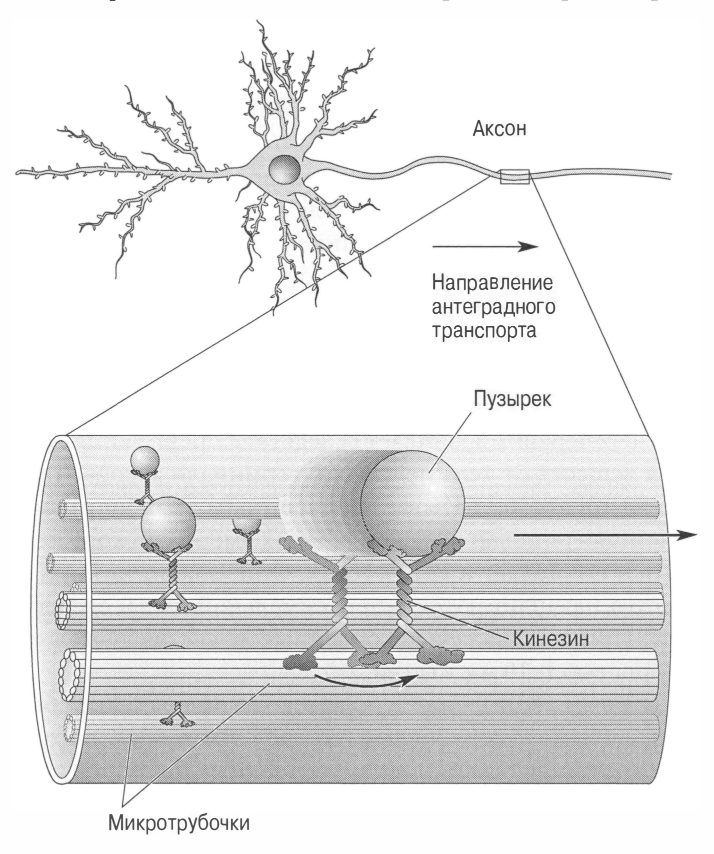
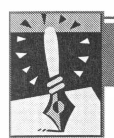


Рис. 2.18. **Механизм перемещения веществ по микротрубочкам аксона.** Заключенные в мембранных пузырьках вещества перемещаются от тела к терминалям аксона благодаря действию белка кинезина, который "шагает" по микротрубочкам, расходуя при этом энергию АТФ

Помимо антеградного транспорта, существует механизм перемещения веществ вверх по аксону, от терминали к телу. Считается, что этот процесс несет в тело нейрона сигналы об изменениях метаболических нужд терминалей аксона. Перемещение в направлении от терминали к телу нейрона называют **ретроградным транспортом**. Молекулярный механизм ретроградного транспорта напоминает антеградный, с тем лишь отличием, что функцию "ножек" выполняет другой белок, *динеин*. Оба механизма аксонного транспорта, антеградный и ретроградный, используются учеными для отслеживания связей в мозге (врезка 2.5).



Врезка 2.5. **Это интересно**

Путешествуем на ретроградном транспорте

Быстрый антеградный транспорт белков в аксонах был показан путем инъекции в тело нейрона радиоактивных аминокислот. Этот метод позволил отслеживать нейронные связи в мозге. Например, чтобы определить, куда, помимо коры мозга, следуют аксоны нейронов глаза, в глаз вводилась радиоактивная аминокислота *пролин*. В теле нейрона пролин встраивался в белки, которые затем перемещались к терминалям аксона. Использование этой техники, называемой *авторадиографией*, позволило найти множество связей между глазом и мозгом.

Затем исследователи определили, что ретроградный транспорт также может использоваться для изучения связей мозга. Это весьма странно, но фермент пероксидаза хрена (ПХ) селективно захватывается терминалями аксонов и перемещается ретроградно к телам нейронов. Затем химическая реакция визуализирует расположение ПХ в срезах ткани мозга после эвтаназии подопытного животного. Этот метод часто используют для отслеживания связей в мозге (рис. А).

Некоторые вирусы также используют ретроградный транспорт для заражения нейронов. Например, вирус губного герпеса проникает в терминали аксонов в области губ и рта, а затем перемещается к телам нейронов. Здесь вирус обычно остается в неактивном состоянии до тех пор, пока не наступит сильный физический или эмоциональный стресс (например, первое свидание), и тогда он реплицируется и возвращается к терминалям аксона, вызывая болезненную герпетическую язвочку на губах. Подобным образом вирус бешенства проникает в нервную систему путем ретроградного транспорта по аксонам от кожи. Однако при достижении тела нейрона вирус не теряет время на взрывное размножение и сразу же убивает клетку-носитель. Затем вирус захватывается другими клетками нервной системы, и процесс повторяется снова и снова вплоть до смерти жертвы.

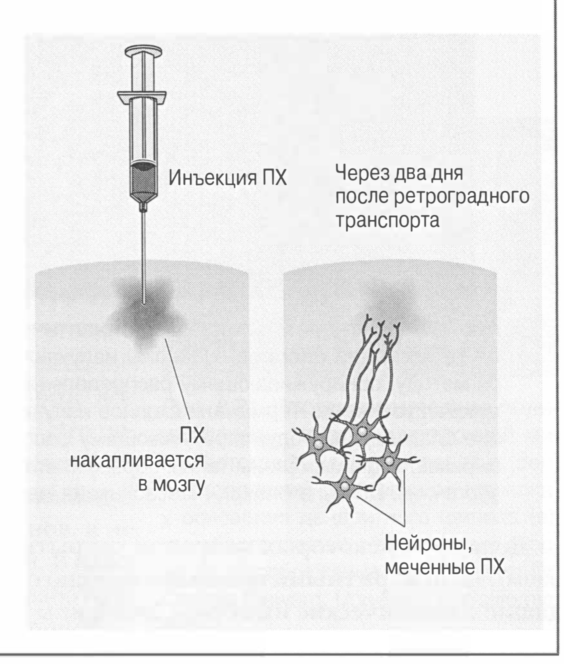


Рис. А

Дендриты

Термин *дендрит* происходит от греческого слова “дерево”, потому что отходящие от тела нейрона отростки напоминают ветви деревьев. Все дендриты одной нервной клетки объединены термином **дендритное дерево**, а каждая ветвь этого дерева называется *дендритной ветвью*. Большое разнообразие форм и размеров дендритных деревьев используется для классификации различных групп нейронов.

Поскольку дендриты выполняют функцию антенны нейрона, они покрыты тысячами синапсов (рис. 2.19). Оболочка дендрита под синапсом (*постсинаптическая мембрана*) имеет множество специализированных белков, называемых **рецепторами**, которые выявляют нейромедиаторы в синаптической щели.

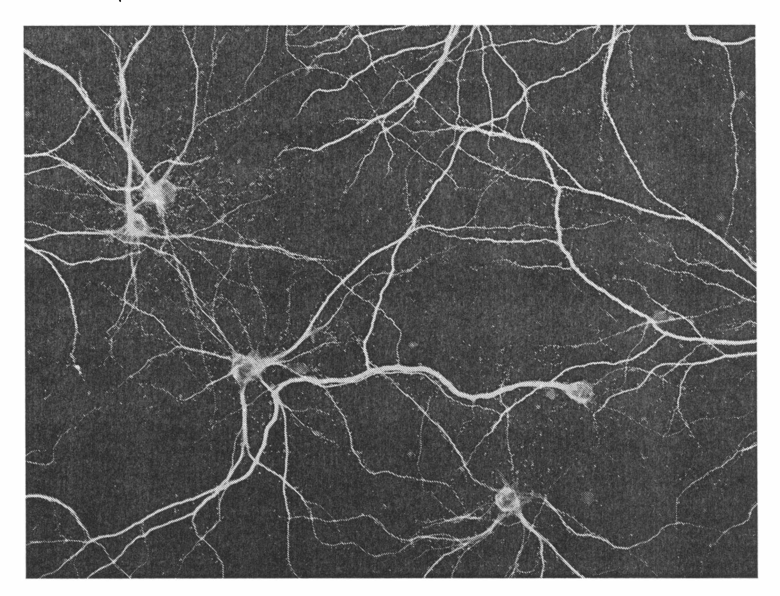


Рис. 2.19. **Дендриты получают синаптические входящие импульсы от терминалей аксонов**. Нейроны излучают зеленое свечение благодаря методу, обнаруживающему распределение белка, ассоциированного с микротрубочками. Терминали аксонов излучают красно-оранжевое свечение благодаря методу, определяющему расположение синаптических пузырьков. Ядра окрашены таким образом, чтобы излучать синее свечение. (*Источник:* Dr. Asha Bhakar, Massachusetts Institute of Technology)

Дендриты некоторых нейронов покрыты особыми структурами, называемыми **дендритными шипами** — именно они принимают некоторые входящие синаптические импульсы. Эти шипы напоминают мелкие выпирающие мешочки, отходящие от дендрита (рис. 2.20). Необычная морфология

шипов поражала ученых еще со времен их открытия Кахалем. Считают, что они изолируют определенные химические реакции, запускаемые активацией синапсов. Необычные изменения в дендритных шипиках были найдены в мозгу людей с когнитивными нарушениями (врезка 2.6).

Цитоплазма дендритов во многом напоминает цитоплазму аксонов. Она заполнена элементами цитоскелета и митохондриями. Единственным интересным отличием является то, что в дендритах часто встречаются полирибосомы, зачастую непосредственно под шипиками (рис. 2.21). Исследования показали, что синаптическая передача может управлять локальным синтезом белка в некоторых нейронах. Синаптическая регуляция белкового синтеза критически важна для хранения информации в мозгу.

***Рис. 2.20.* Дендритные шипики.** Компьютерная реконструкция фрагмента дендрита, показывающая дендритные шипики различной формы и размеров. Каждый шипик имеет синапсы с одной или двумя терминалями аксона. (*Источник:* Harris & Stevens, 1989, обложка)

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОНОВ

Весьма вероятно, что мы никогда не узнаем, каким образом каждый из 85 миллиардов нейронов нашей нервной системы уникальным образом влияет на функции нашего мозга. Но что, если бы мы смогли показать, что все нейроны мозга могут быть классифицированы и в каждой категории все нейроны действуют одинаково? Это позволило бы снизить уровень сложности проблемы, чтобы понять уникальную роль каждой категории нейронов, а не каждой отдельно взятой клетки. В надежде на это нейроученые разработали схемы для классификации нейронов.

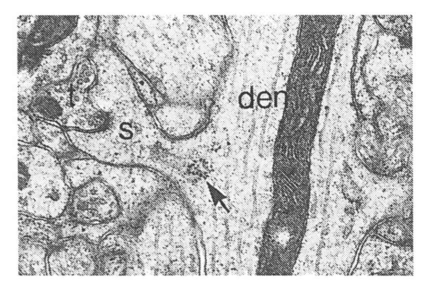


***Рис. 2.21.* Постсинаптические полирибосомы.** На этой электронной микрофотографии показан дендрит (den) со скоплением полирибосом (стрелка) у основания дендритного шипика (s), имеющего синапс с терминалью аксона (t). (Изображение предоставил Dr. Oswald Steward, University of California, Irvine)

Классификация по структуре нейронов

Попытки классифицировать нейроны начались, без преувеличений, с изобретением метода Гольджи. Эти схема классификации, основанная на морфологии дендритов, аксонов и структур, которые они иннервируют, широко используется до сих пор.

По количеству отростков

Нейроны можно классифицировать по общему числу нейритов (аксонов и дендритов), отходящих от тела нейрона (рис. 2.22). Нейрон с единственным отростком называют **униполярным**. При наличии двух нейритов нейрон называют **биполярным**, а при наличии трех и более отростков нейрон называют **мультиполярным**. Большинство нейронов мозга мультиполярные.

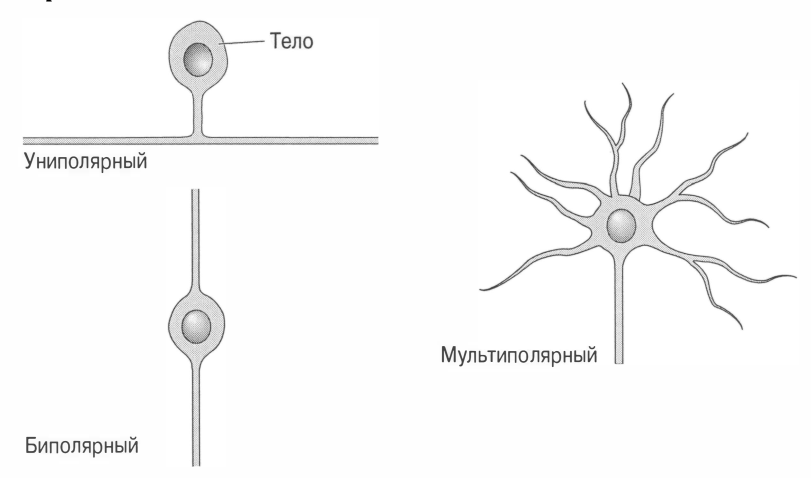


Рис. 2.22. **Классификация нейронов по количеству отростков**

По дендритам

Дендритные деревья нейронов разного типа могут значительно различаться. Названия некоторых довольно оригинальны, например "двухбукетные клетки" или "клетки-канделябры". Другие же имеют более привычные названия, например "альфа-клетка". Часто классификация уникальна для каждой конкретной зоны мозга. Так, в коре головного мозга расположены два больших класса клеток: **звездчатые клетки** и **пирамидальные клетки** (рис. 2.23).

Нейроны также можно классифицировать по тому, имеют ли их дендриты шипики. Нейроны с шипами на дендритах называют **шипиковыми** нейронами, а нейроны без шипов — **бесшипиковыми**. Эти дендритные схемы

классификации могут пересекаться. Например, все пирамидальные клетки коры мозга являются шипиковыми. С другой стороны, звездчатые клетки коры могут быть шипиковыми или бесшипиковыми.

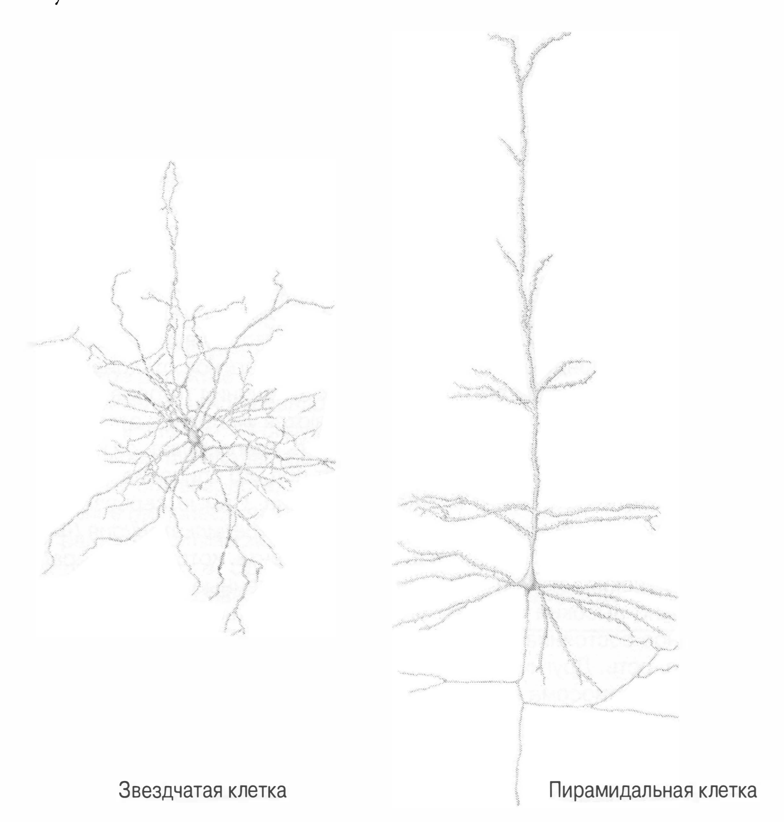
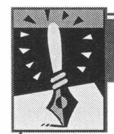


Рис. 2.23. **Классификация дендритов по структуре дендритного дерева**. Два типа нейронов коры головного мозга — звездчатые и пирамидальные клетки, различаемые расположением дендритов

По связям

Информация в нервную систему переносится нейронами, которые имеют нейриты на чувствительных поверхностях тела, таких как кожа или сетчатка глаза. Клетки с такими связями называют **первичными чувствительными нейронами**. У других нейронов имеются аксоны, образующие синапсы с мышцами и управляющие движениями; такие нейроны называются **двигательными нейронами** (**мотонейронами**). Но большинство нейронов нервной системы образуют связи только с другими нейронами. В этой схеме классификации такие нейроны называются **вставочными нейронами**.



Врезка 2.6. Это интересно

Умственная отсталость и дендритные шипы

Сложная структура дендритного дерева нейронов отражает сложность их синаптических связей с другими нейронами. Функция мозга зависит от этих высокоточных синаптических связей, которые образуются еще в эмбриональный период развития и совершенствуются на протяжении грудного и раннего детского возраста. Неудивительно, что этот сложный процесс развития очень уязвим перед нарушениями. Если нарушение развития мозга привело к тому, что влияющие на адаптивное поведение умственные способности оказались ниже средних для данного возраста показателей, можно говорить об умственной отсталости.

Согласно общим тестам интеллект в целой популяции распределяется в виде колоколообразной кривой, или кривой Гаусса. В силу сложившейся традиции средний коэффициент интеллекта (IQ) равен 100. Около двух третей популяции имеют показатель в пределах 15 единиц (одно стандартное отклонение), а 95% всей популяции имеют показатель в пределах 30 единиц (второе стандартное отклонение). Люди с интеллектом ниже 70 считаются умственно отсталыми, если их когнитивные нарушения влияют на способность адаптироваться к условиям, в которых они живут. Около 2-3% людей подходят под это описание.

Умственная отсталость имеет множество причин. Самые серьезные формы связаны с генетическими нарушениями, такими как *фенилкетонурия* (*ФКУ*). Основой патологии является дефицит в печени фермента, который перерабатывает пищевую аминокислоту фенилаланин. Новорожденные с фенилкетонурией имеют аномально высокий уровень этой аминокислоты в крови и мозгу. Если не лечить данное состояние, рост мозга прекращается и возникает тяжелая умственная отсталость. Другим примером является синдром Дауна, когда у плода имеется лишняя хромосома в 21-й паре, что нарушает нормальную экспрессию генов на протяжении развития мозга.

Другими причинами умственной отсталости могут быть проблемы во время беременности, включая инфекционные заболевания матери, например краснуха, или недостаточное питание. Дети, рожденные алкоголичками, часто имеют так называемый алкогольный синдром плода, который представлен целой группой аномалий развития, включая умственную отсталость. Другими причинами умственной отсталости является асфиксия (удушье) плода во время родов и скудная окружающая среда — недостаточность питания, социализации и сенсорной стимуляции — в младенчестве.

Несмотря на то что некоторые формы умственной отсталости имеют очень четкие физические проявления (например, остановка роста, аномалии строения головы, рук и тела), большинство случаев отражается лишь на поведении. Мозг этих людей внешне выглядит нормально. Тогда как мы можем объяснить глубокие когнитивные нарушения? Важная подсказка была получена из исследования Мигеля Марин-Падильи, работающего в Дармутском колледже, и Доминика Пурпуры, работающего в медицинском колледже Альберта Эйнштейна в Нью-Йорке. Используя метод Гольджи, они изучали мозг детей с умственной отсталостью и открыли существенные изменения структуры дендритов. Дендриты таких детей имели намного меньше шипов, а те, которые все же имелись, были необычайно

длинными и тонкими (рис. А). Степень изменений шипов хорошо коррелировала со степенью умственной отсталости.

Шипы дендритов являются важной целью синаптического приема. Пурпура отметил, что шипы дендритов умственно отсталых детей напоминают нормальные дендритные шипики человеческого плода. Он предположил, что умственная отсталость связана с нарушением образования нормальных схем передачи в мозгу. Спустя три десятилетия после публикации этой эпохальной работы было установлено, что нормальное развитие синапсов, включая созревание шипов дендритов, критически зависит от окружающей среды в период младенчества и раннего детского возраста. Скудное окружение (депривация) на протяжении раннего критического периода может привести к глубоким изменениям нервных цепей в мозге. Однако есть и хорошие новости. Многие из изменений мозга, вызванных депривацией, обратимы, если вмешаться достаточно рано.

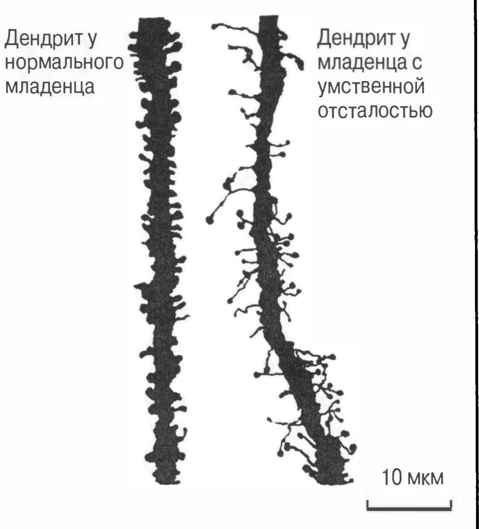


Рис. А. Нормальные и аномальные дендриты. (*Источник:* Purpura, 1974, Fig. 2A)

По длине аксона

Некоторые нейроны имеют длинные аксоны, проходящие из одной части мозга в другую. Их называют *клетками Гольджи I типа*, или *проекционными нейронами*. Другие нейроны имеют короткие аксоны, проходящие лишь в окрестности тела клетки. Они называются *клетками Гольджи II типа*, или *нейронами локальных сетей*. Например, в коре головного мозга пирамидальные клетки обычно имеют длинные аксоны, достигающие других зон мозга, и, следовательно, являющиеся клетками Гольджи I типа. А аксоны звездчатых клеток никогда не выходят за пределы коры мозга, что делает их клетками Гольджи II типа.

Классификация по экспрессии генов

Сегодня мы понимаем, что большинство различий между нейронами можно объяснить на генетическом уровне. Например, различие в экспрессии генов заставляет пирамидальные и звездчатые нейроны принимать разные формы. Ученые, зная об этих генетических различиях, могут использовать их для выведения трансгенных мышей, которые позволят

подробно расследовать нейроны этого класса. Например, можно ввести инородный ген, кодирующий флуоресцентный белок, и поставить его под управление типоспецифического гена-промотора клетки-хозяина. В нейронаучных исследованиях часто используется **зеленый флуоресцентный белок (ЗФБ)**, кодируемый геном медузы. При облучении светом с необходимой длиной волны ЗФБ излучает ярко-зеленое свечение, что позволяет визуализировать нейроны, в которых он экспрессируется. Методы генной инженерии сегодня широко используются для измерения и манипуляций с функциями нейронов в различных категориях (врезка 2.7).

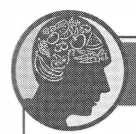
Известно, что нейроны различаются, в частности, и нейромедиаторами, которые они используют. Различия между нейромедиаторами возникают из-за различий в экспрессии белков, ответственных за синтез, хранение и использование нейромедиаторов. Понимание этих генетических различий позволяет классифицировать нейроны по их нейромедиаторам. Например, все двигательные нейроны, управляющие произвольными движениями, выделяют в синапсы *ацетилхолин*; поэтому такие мотонейроны называются *холинэргическими*, это означает, что они экспрессируют гены, позволяющие использовать именно этот нейромедиатор. Совокупность клеток, использующих один нейромедиатор, образует *нейромедиаторные системы* (глава 6).

ГЛИЯ

Хотя в этой главе рассмотрены главным образом нейроны, потому что они достаточно хорошо изучены современной наукой, некоторые ученые считают, что именно глия является “спящим гигантом” нейронауки. Мы постоянно получаем подтверждения гипотезы о том, что глия играет более важную роль в обработке информации мозгом, чем предполагалось ранее. Однако, как свидетельствуют данные, глия влияет на функцию головного мозга главным образом благодаря поддержанию функций нейронов. Хотя глия и играет подчиненную роль, без нее наш мозг не смог бы функционировать должным образом.

Астроциты

Самыми многочисленными представителями глии в мозгу являются астроциты (рис. 2.24). Эти клетки занимают бóльшую часть пространства между нейронами. Оставшееся пространство между нейронами и астроцитами занимает не больше 20 нм. Как следствие, именно астроциты, вероятно, решают, сможет ли нейрон расти и расширяться.



Врезка 2.7. На переднем крае науки

Понимание структуры и функции нейрона с невероятным Cre

Один тип клеток в теле человека можно отличить от другого по уникальной картине генов, экспрессируемых ими в виде белков. Аналогичным образом разные классы нейронов в мозге можно определять по тем генам, которые они экспрессируют. Современные методы генной инженерии позволяют установить роль клеток этого типа в функции мозга — на основе знания о том, что определенный ген экспрессируется в единственном типе нейронов.

Давайте рассмотрим в качестве примера нейроны, в которых экспрессируется ген, кодирующий белок холинацетилтрансферазу (ХАТ). ХАТ — фермент, участвующий в синтезе нейромедиатора ацетилхолина. Он экспрессируется исключительно в "холинэргических нейронах", которые используют ацетилхолин, потому что только эти клетки имеют особые факторы транскрипции, воздействующие на промотор этого гена. Если мы введем в геном мыши трансген, разработанный таким образом, чтобы контролироваться тем же промотором, то этот инородный трансген также будет экспрессироваться только в холинэргических нейронах. Если трансген экспрессирует фермент Cre-рекомбиназу, происходящий из бактериального вируса (бактериофага), то мы сможем заставить холинергические нейроны выдать свои секреты множеством различных способов. Давайте узнаем как.

Cre-рекомбиназа распознает короткие последовательности ДНК, называемые *LoxP-сайтами*, которые можно вставить с любой стороны другого гена. Участок ДНК между LoxP-сайтами называют *флоксированным*. Функция Cre-рекомбиназы заключается в удалении (или вырезании) участка ДНК, расположенного между LoxP-сайтами. Скрещивая "Cre-мышь" с "флокс-мышью", можно вывести мышей, у которых удален ген лишь в одном определенном типе нейронов.

В этом простом примере мы можем задать вопрос, как холинэргические нейроны реагируют на удаление другого гена, экспрессируемого ими в норме. Назовем его ген X. Чтобы узнать это, мы скрестим мышь с флоксированным геном X ("флоксированную мышь") с нашей мышью, которая экспрессирует Cre под контролем промотора ХАТ ("ХАТ-Cre мышь"). У потомков флоксированный ген удаляется лишь в нейронах, экспрессирующих Cre, т.е. исключительно в холинэргических нейронах (рис. А).

Мы также можем использовать Cre, чтобы вызвать экспрессию новых трансгенов в холинэргических нейронах. В норме экспрессия трансгенов требует включения последовательности-промотора перед зоной, кодирующей белок. Транскрипция гена не может произойти, если стоп-кодон вставлен между промотором и зоной, кодирующей белок. Теперь рассмотрим, что произойдет, если мы выведем мышь, у которой стоп-кодон окружен LoxP-сайтами. Скрещивание этой мышки с нашей ХАТ-Cre мышью позволит получить потомство, у которого трансген экспрессируется исключительно в холинэргических нейронах, потому что только в этих нейронах удален стоп-кодон (рис. Б).

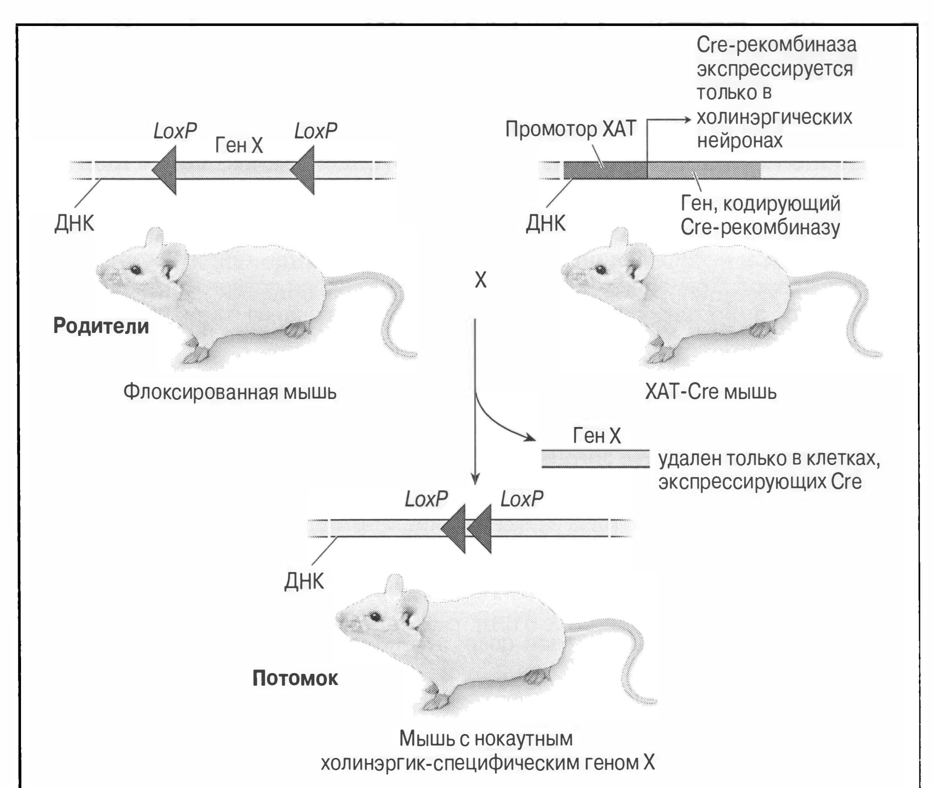


Рис. А. Создание мыши с нокаутным геном только в холинэргических нейронах выполняется путем скрещивания флоксированной мыши, у которой интересуемый ген (ген X) расположен между loxP-сайтами, с другой мышью, у которой Cre-рекомбиназа контролируется промотором ХАТ. Ген X отсутствует у потомков лишь в клетках, экспрессирующих Cre, т.е. в холинэргических нейронах

Заставив этот трансген кодировать флуоресцентный белок, мы сможем использовать флуоресценцию для изучения структуры и связей холинэргических нейронов. Если мы заставим этот трансген кодировать белок, который излучает свечение только при возникновении в нейроне электрических импульсов, то сможем изучать активность холинэргических нейронов, фиксируя вспышки света. Если мы заставим этот ген кодировать белок, который убивает или заглушает нейрон, мы увидим, как страдает функция головного мозга при отсутствии холинэргических нейронов. Манипуляции над холинэргическими нейронами, возможные благодаря этой особенности генной инженерии, ограничены лишь воображением исследователя.

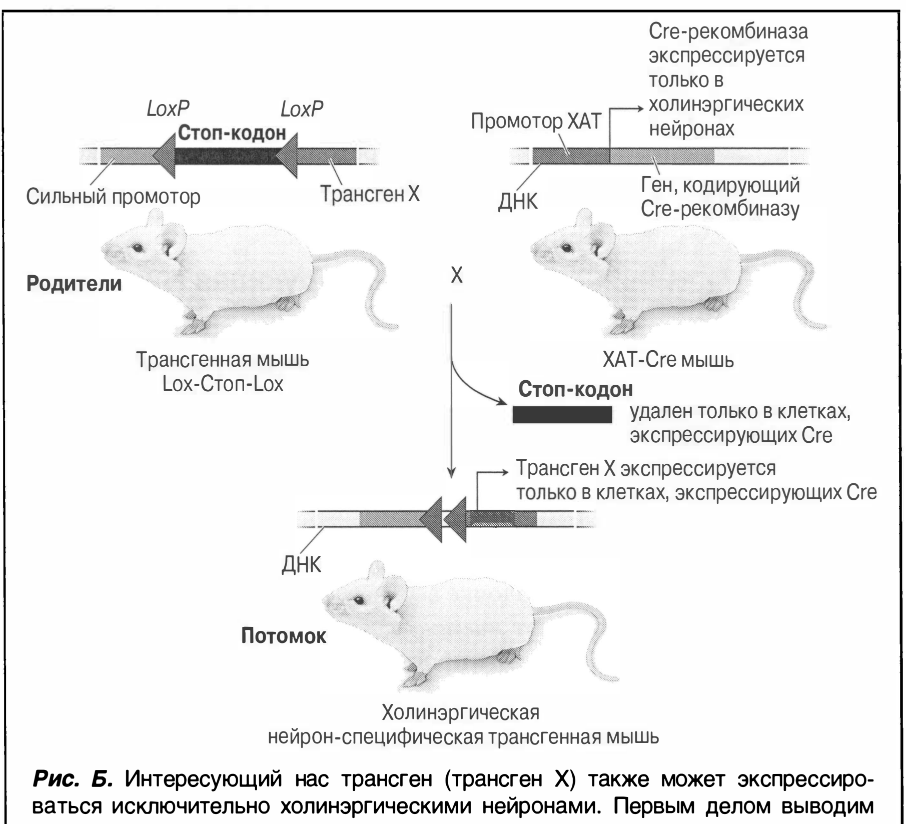


Рис. Б. Интересующий нас трансген (трансген X) также может экспрессироваться исключительно холинэргическими нейронами. Первым делом выводим мышь, у которой экспрессия трансгена предотвращена введением флоксированного стоп-кодона между сильным геном-промотором и зоной, кодирующей белок. Скрещивание этой мыши с ХАТ-Cre мышью даст потомство, у которого стоп-кодон удален только в холинэргических нейронах, что позволяет экспрессию трансгена только в этих нейронах

Основная задача астроцитов заключается в регуляции состава *внеклеточной жидкости*. Например, астроциты окутывают синаптические соединения (рис. 2.25), тем самым изолируя утечку выделяемых молекул нейромедиаторов. Помимо этого, на оболочках астроцитов имеются особые белки, которые активно удаляют молекулы нейромедиаторов из синаптической щели. Недавнее и неожиданное открытие показало, что на поверхности оболочек астроцитов также имеются рецепторы к нейромедиаторам, которые, подобно рецепторам нейронов, способны запускать электрические и химические события в клетке глии. Помимо регуляции нейромедиаторов,

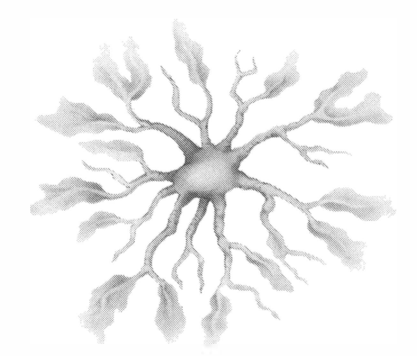


Рис. 2.24. **Астроцит.** Астроциты занимают большую часть объема мозга, не занятого нейронами и кровеносными сосудами

астроциты строго контролируют внеклеточное содержание определенных веществ, которые могут нарушить нормальную функцию нейронов. Например, астроциты регулируют концентрацию ионов калия во внеклеточном пространстве.

Миелинизирующая глия

В отличие от астроцитов, функция **олигодендроцитов** и **шванновских клеток** совершенно ясна. Эта глия образует оболочки, окружающие аксоны. Анатом из Бостонского университета Алан Питерс, пионер электронно-микроскопичного изучения нервной системы, показал, что эта обертка, названная **миелином**, окутывает спиралью аксоны мозга (рис. 2.26). Из-за того, что аксон сидит в этой оболочке весьма плотно, подобно мечу в ножнах, все это покрытие называют *миелиновой оболочкой*. Покрытие периодически прорывается, оставляя узкие пространства с неприкрытой оболочкой аксона. Эти зоны называются **перехватами Ранвье** (рис. 2.27).

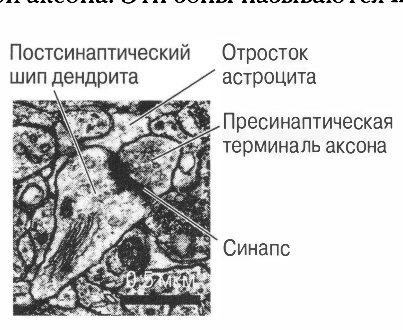


Рис. 2.25. **Астроцит окутывает синапс.** На электронной микрофотографии тонкого среза через синапс показаны пресинаптическая терминаль аксона (зеленая), постсинаптический шип дендрита (желтый) и отросток астроцита (синий), который заворачивается вокруг них, ограничивая внеклеточное пространство. (Изображение предоставили Dr Cagla Eroglu and Dr. Chris Risher, Duke University)

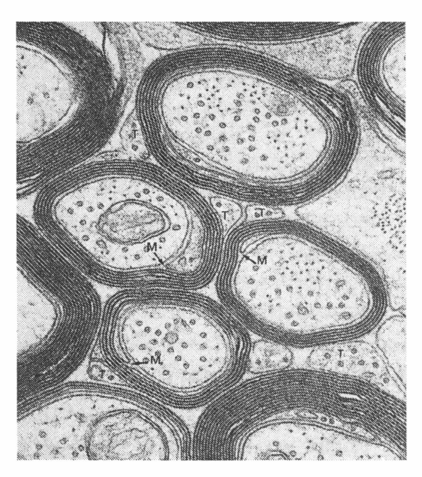


Рис. 2.26. **Миелинизированные волокна зрительного нерва в поперечном сечении.** (Изображение предоставил Dr. Alan Peters)

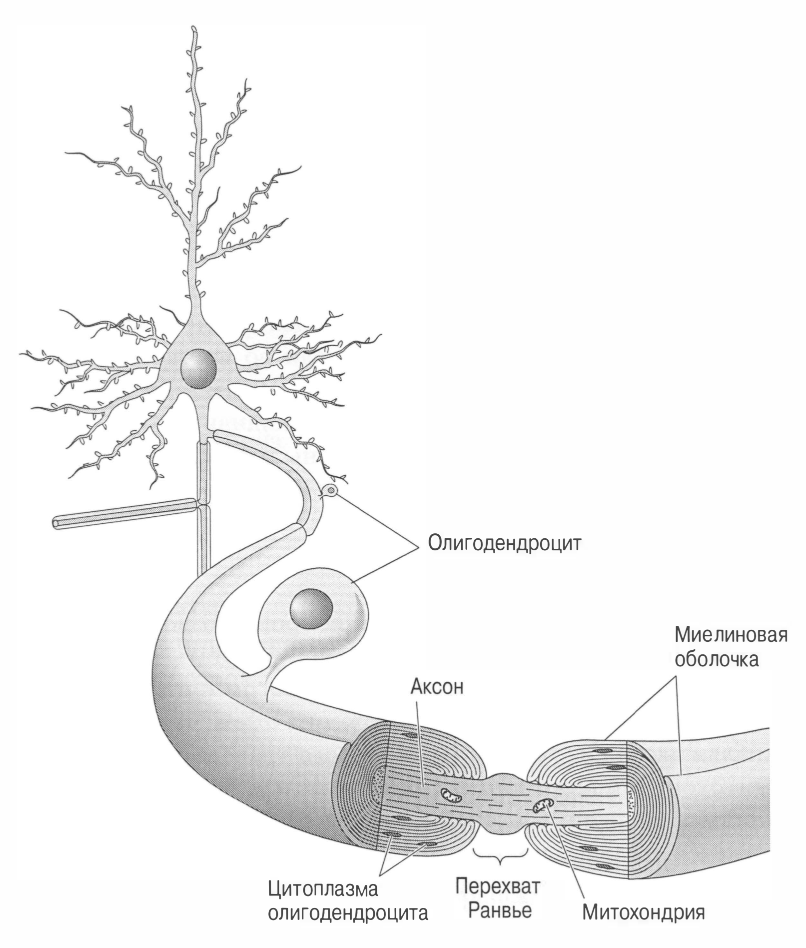


Рис. 2.27. **Олигодендроцит.** Подобно шванновским клеткам, расположенным в нервах тела, олигодендроциты образуют миелиновые оболочки аксонов в головном и спинном мозге. Миелиновая оболочка аксона имеет периодические пробелы в местах перехватов Ранвье

В главе 4 мы узнаем, что миелин служит для ускорения прохождения нервного импульса по аксону. Олигодендроциты и шванновские клетки различаются своим расположением и некоторыми другими характеристиками. Например, олигодендроглия расположена главным образом в центральной нервной системе (головной и спинной мозг), а шванновские клетки – исключительно в периферической нервной системе (за пределами черепа и позвоночника). Другое важное отличие состоит в том, что олигодендроциты обеспечивают миелином несколько аксонов, в то время как клетки Шванна покрывают один аксон.

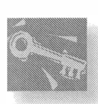
Прочие клетки глии

Даже если мы удалим все нейроны, все олигодендроциты и все астроциты, в мозгу все еще останется полно клеток. Во-первых, это **эпендимальные клетки**, выстилающие ликворные полости мозга и играющие роль в управлении клеточной миграцией на стадии развития мозга. Во-вторых, класс клеток, называемый **микроглией**, выполняет функции фагоцитов по удалению мертвых тканей после гибели и дегенерации нейронов и глии. Последнее время микроглия стала привлекать все больше внимания, поскольку оказалось, что она участвует в ремоделировании синаптических связей путем их поглощения. Как мы видели во врезке 2.3, микроглия мигрирует в мозг из крови, а нарушение этой инвазии микроглии может влиять на функции мозга и поведение. И это неудивительно — ведь в мозгу происходит кровообращение: артерии, вены и капилляры доставляют с кровью необходимые питательные вещества и кислород к нейронам.

РЕЗЮМЕ

Изучение структурных характеристик нейрона позволяет понять, как взаимосвязь структуры и функции позволяет работать нейронам и различных их частей. Например, отсутствие рибосом в цитоплазме аксона позволило сделать правильное предположение о том, что белки попадают к терминалям аксона из тела путем аксонного транспорта. Большое количество митохондрий в терминалях аксона свидетельствует об их высокой потребности в энергии. Сложная разветвленная структура дендритного дерева кажется идеально подходящей для приема входящей информации, и действительно, именно здесь образуется большинство синапсов с аксонами других нейронов.

Со времен Ниссля шероховатый ЭР считают важной особенностью нейронов. Что это говорит нам о нейронах? Вспомните, что шероховатый ЭР является местом синтеза белков, предназначенных для вплетения в оболочку. Далее мы узнаем, как различные белки оболочки нейрона придают ему уникальные способности передавать, принимать и хранить информацию.



Ключевые термины

Вступление
клетка глии
нейрон

Нейронная доктрина
аксон
гистология
дендрит
метод Ниссля
нейрит
нейронная доктрина
окраска по Гольджи
перикарион
сома
тело клетки
цитоархитектура

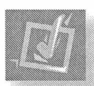
Прототипичный нейрон
аксонный бугорок
аксонный транспорт
аминокислота
антеградный транспорт
АТФ (аденозинтрифосфат)
ген
генная инженерия
геном
гладкий эндоплазматический ретикулум (гладкий ЭР)
дендритное дерево
дендритный шипик
ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота)
иннервация
иРНК (информационная рибонуклеиновая кислота)
коллатераль аксона
комплекс Гольджи
мембрана нейрона
микротрубочка
микрофиламент
митохондрия
модифицированная мышь
нейромедиатор
нейрофиламент
нокаутная мышь
органелла
полирибосома
промотор
протеин
ретроградный транспорт
рецептор
рибосома
синапс
синаптическая передача
синаптическая щель
синаптический пузырек
синтез протеинов
сплайсинг РНК
терминаль аксона
терминальная бляшка
терминальная крона
трансгенная мышь
транскрипция
трансляция
фактор транскрипции
хромосома
цитозоль
цитоплазма
цитоскелет
шероховатый эндоплазматический ретикулум (шероховатый ЭР)
экспрессия генов
ядро

Классификация нейронов
бесшипиковый нейрон

биполярный нейрон
вставочный нейрон
двигательный нейрон
звездчатая клетка
зеленый флуоресцентный белок (ЗФБ)
мультиполярный нейрон
первичный сенсорный нейрон
пирамидальная клетка
униполярный нейрон
шипиковый нейрон

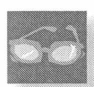
Глия

астроцит
клетка микроглии
клетка Шванна
миелин
олигодендроцит
перехват Ранвье
эпендимальная клетка



Вопросы для самопроверки

1. Сформулируйте нейронную доктрину одним предложением. Кому принадлежит эта идея?
2. Какие части нейрона, не окрашиваемые по Ниcслю, становятся видны при окрашивании методом Гольджи?
3. Какие три физические характеристики отличают аксоны от дендритов?
4. Какие из следующих структур уникальны для нейронов, а какие нет: ядро, митохондрии, шероховатый ЭР, синаптические пузырьки, аппарат (комплекс) Гольджи?
5. Через какие этапы информация из ДНК ядра управляет синтезом молекул мембранных белков?
6. Колхицин – препарат, вызывающий разрушение микротрубочек (деполимеризацию). Как этот препарат повлияет на антеградный транспорт? Что произойдет в терминалях аксонов?
7. Классифицируйте пирамидальные клетки коры мозга по (1) количеству отростков, (2) наличию или отсутствию дендритных шипов, (3) связям и (4) длине аксона.
8. Знание генов, уникально экспрессируемых лишь в одной категории нейронов, может быть использовано для понимания функций этих нейронов. Приведите пример того, как вы использовали бы генетическую информацию для изучения категории нейронов.
9. Что такое миелин? Что он делает? Какие клетки образуют миелин в ЦНС?



Дополнительная литература

1. De Vos KJ, Grierson AJ, Ackerley S, Miller CCJ. 2008. Role of axoplasmic transport in neurodegenerative diseases. Annual Review of Neuroscience 31:151–173.
2. Eroglu C, Barres BA. 2010. Regulation of synaptic connectivity by glia. Nature 468:223–231.
3. Jones EG. 1999. Golgi, Cajal and the Neuron Doctrine. Journal of the History of Neuroscience 8:170–178.
4. Lent R, Azevedo FAC, Andrade-Moraes CH, Pinto AVO. 2012. How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision. European Journal of Neuroscience 35:1–9.
5. Nelson SB, Hempel C, Sugino K. 2006. Probing the transcriptome of neuronal cell types. Current Opinion in Neurobiology 16:571–576.
6. Peters A, Palay SL, Webster H deF. 1991. The Fine Structure of the Nervous System , 3rd ed. New York: Oxford University Press.
7. Sadava D, Hills DM, Heller HC, Berenbaum MR. 2011. Life: The Science of Biology , 9th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
8. Shepherd GM, Erulkar SD. 1997. Centenary of the synapse: from Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. Trends in Neurosciences 20:385–392.
9. Wilt BA, Burns LD, Ho ETW, Ghosh KK, Mukamel EA, Schnitzer MJ. 2009. Advances in light microscopy for neuroscience. Annual Review of Neuroscience 32:435–506.

ГЛАВА 3

Мембрана нейрона в покое

В этой главе…

ВВЕДЕНИЕ

Давайте рассмотрим, какие процессы возникнут в нервной системе, если вы случайно наступите на канцелярскую кнопку. Реакция ваша будет автоматической: вы вскрикнете от боли и одновременно отдернете ногу. Чтобы это произошло, необходимо, чтобы повреждение кожи кнопкой трансформировалось в нервные сигналы, которые гарантированно и с большой скоростью переместились по длинным чувствительным нервам ноги. В спинном мозге эти сигналы передаются интернейронам. Одни из них связаны с теми участками головного мозга, которые интерпретируют эти сигналы как болевые. Другие же связаны с мотонейронами, которые управляют мышцами ноги, отдергивающими стопу. Таким образом, осуществление даже этого простого рефлекса, показанного на рис. 3.1, требует от нервной системы способности *принимать*, *передавать* и *объединять* сигналы. Задачей клеточной нейрофизиологии является изучение биологических механизмов, лежащих в основе этих функций.

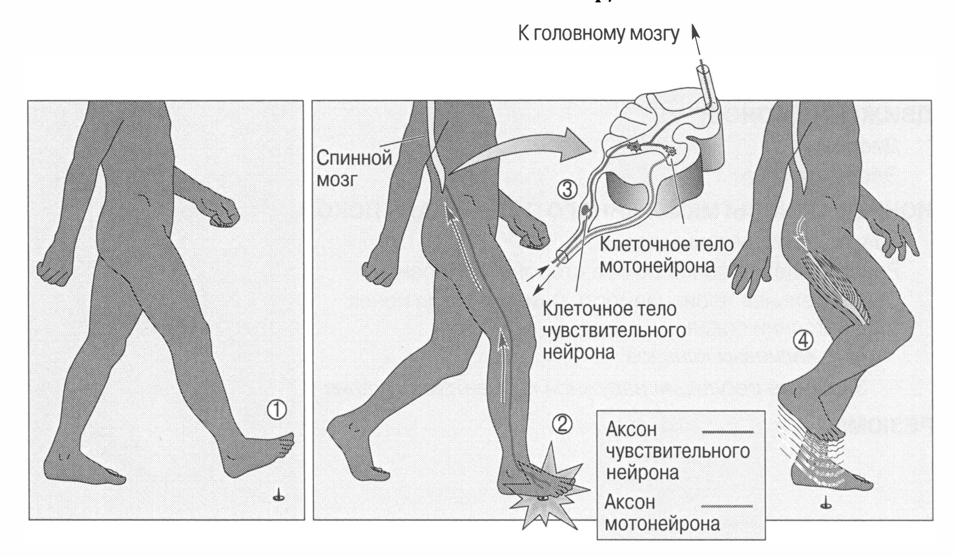


Рис. 3.1. **Простой рефлекс.** (1) Человек наступает на канцелярскую кнопку. (2) Повреждение кожи трансформируется в сигналы, поступающие по сенсорным нервным волокнам (направление передачи информации показано стрелками). (3) В спинном мозге информация поступает к интернейронам. Одни из этих интернейронов посылают по своим аксонам сигналы в головной мозг — место восприятия болевого ощущения. Другие образуют синапсы с двигательными нейронами, посылающими нисходящие сигналы к мышцам. (4) Импульсы, идущие по двигательным нервным волокнам, вызывают сокращение мышц и отдергивание стопы

Проблему передачи информации на расстояние нейрон решает с помощью электрических сигналов, которые движутся по аксону. В этом смысле аксоны работают подобно телефонным проводам. Однако на этом аналогия заканчивается, поскольку тип сигнала, используемого в нейроне, обусловлен специальным окружением, существующим в нервной системе. По медному телефонному проводу информация передается на огромные расстояния с огромной скоростью (приблизительно в два раза меньше скорости света), так как провод – отличный проводник электронов, – имеет хорошую изоляцию и при этом висит в воздухе. (Воздух плохо проводит электричество.) Поэтому электроны движутся по проводу, а не рассеиваются вокруг. В противоположность этому носителями электрического заряда в цитозоле аксона являются не электроны, а заряженные атомы (ионы). Из-за этого цитозоль как проводник гораздо хуже, чем медный провод. Кроме того, аксон не так хорошо изолирован и омывается соленой внеклеточной жидкостью, способной проводить электричество. Так же, как воду нельзя подавать на большие расстояния по дырявому садовому шлангу, так и электрический ток нельзя передать далеко по аксону из-за утечек.

К счастью, мембрана аксона обладает свойствами, позволяющими ей проводить сигнал особого типа – нервный импульс, или **потенциал действия**, – преодолевая эти биологические ограничения. Как мы скоро увидим, термин "потенциал" касается разделения электрического заряда по разные стороны мембраны. В отличие от пассивно передаваемых электрических сигналов, сила потенциалов действия не уменьшается с расстоянием; их амплитуда и длительность постоянны. Информация кодируется частотой их возникновения в отдельных нейронах, а также количеством нейронов, генерирующих потенциалы действия в конкретном нерве. Такой тип кодирования чем-то напоминает код Морзе, который использовался при передаче по старым телеграфным проводам, когда информация кодировалась набором электрических импульсов. Принято говорить, что клетки, способные генерировать и проводить потенциал действия, к которым относятся нервные и мышечные клетки, обладают **возбудимой мембраной**[1]. "Действие" в потенциале действия происходит на мембране клеток.

О клетке, обладающей возбудимой мембраной, но не генерирующей импульсы, говорят, что она находится в состоянии покоя. Цитозоль нейрона на внутренней поверхности мембраны в состоянии покоя имеет отрицательный заряд по отношению к внеклеточному пространству. Эта

---

[1] В отечественной учебной литературе используется понятие "возбудимых тканей", к которым, помимо нервной и мышечной, относится железистый эпителий. – *Примеч. пер.*

разница электрического заряда по разные стороны мембраны называется **мембранным потенциалом покоя** (или потенциалом покоя). Потенциал действия представляет собой просто кратковременное изменение этих зарядов: например, на протяжении одной тысячной секунды внутренняя поверхность мембраны становится заряженной положительно по отношению к наружной. Чтобы разобраться в том, как нейроны посылают свои сигналы, следует понять, как мембрана нейрона разделяет электрические заряды в состоянии покоя, как происходит кратковременное перераспределение зарядов через мембрану во время потенциала действия и что обеспечивает надежное проведение импульса по аксону.

В этой главе мы начнем изучение работы нейрона с первого вопроса: как образуется мембранный потенциал покоя? Понимание потенциала покоя мембраны крайне важно, потому что это лежит в основе понимания всей остальной клеточной физиологии нейрона. Понимание физиологии нейрона является ключевым для понимания физиологии и, следовательно, способностей и ограничений функций мозга.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОМПОНЕНТОВ

Рассмотрение мембранного потенциала покоя мы начнем с представления читателю трех основных компонентов. Это солевые растворы по обе стороны мембраны, сама мембрана и белки, встроенные в мембрану. Каждый из них обладает определенными свойствами, имеющими значение при образовании потенциала покоя.

Цитозоль и внеклеточная жидкость

Вода является главным компонентом как жидкости, находящейся внутри нейрона — внутриклеточной жидкости, или цитозоля, — так и жидкости, омывающей нейрон снаружи, — внеклеточной жидкости. Электрически заряженные атомы — ионы, — растворенные в этой воде, обеспечивают потенциал покоя и потенциал действия.

Вода

Сейчас самым важным для нас свойством молекулы воды является неравномерность распределения в ней электрического заряда (рис. 3.2, *а*). Два атома водорода и атом кислорода связаны в ней ковалентно — это означает, что у них имеются общие электроны. Однако атом кислорода притягивает электроны гораздо сильнее, чем атом водорода. В результате общие электроны гораздо больше времени “проводят” с атомом кислорода, чем с атомами водорода. Поэтому атом кислорода приобретает отрицательный

заряд (поскольку у него появляются дополнительные электроны), а атомы водорода – суммарный положительный заряд. Вот почему говорят, что молекула H_2O является полярной, удерживаемой *полярными ковалентными связями*. Электрическая полярность делает воду прекрасным растворителем для других заряженных или полярных молекул; т.е. другие полярные молекулы стремятся растворяться в воде.

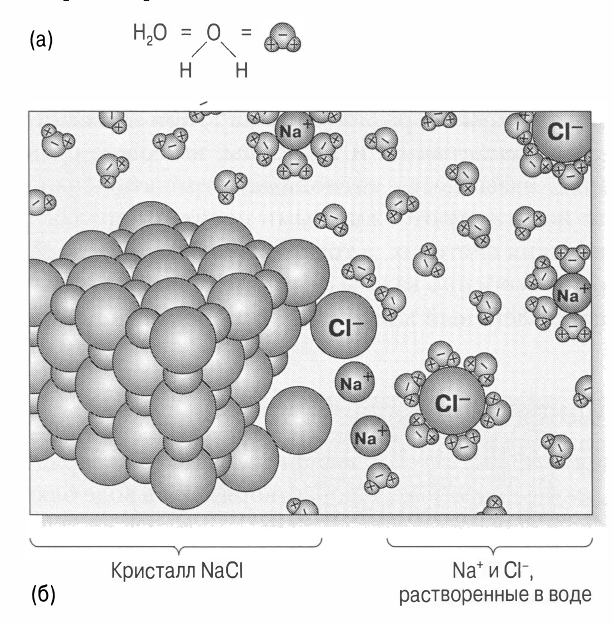


Рис. 3.2. **Вода — полярный растворитель.** (**а**) Разные представления атомной структуры молекулы воды. Атом кислорода обладает суммарным отрицательным зарядом, а атомы водорода — суммарным положительным зарядом, что делает воду полярной молекулой. (**б**) Кристалл хлорида натрия растворяется в воде, так как полярные молекулы воды притягивают к себе электрически заряженные ионы натрия и хлора сильнее, чем те притягиваются друг к другу

Ионы

Атомы (или молекулы, имеющие суммарный электрический заряд) называются **ионами**. Например, столовая соль представляет собой кристалл, состоящий из ионов натрия (Na^+) и хлора (Cl^-), удерживаемых вместе силой электрического притяжения, которая возникает между противоположно заряженными атомами. Такое притяжение называется *ионной связью*. Соль быстро растворяется в воде, поскольку заряженные участки молекулы воды притягивают к себе эти ионы сильнее, чем те притягиваются друг к другу (рис. 3.2, *б*). Оторвавшись от своего кристалла, ион оказывается окру-

женным оболочкой, состоящей из молекул воды. Каждый положительно заряженный ион (в данном случае Na^+) окружен молекулами воды, обращенными к нему атомами кислорода (отрицательно заряженным полюсом). Точно так же каждый отрицательно заряженный ион (Cl^-) окружен молекулами воды, обращенными к нему атомами водорода (суммарным положительным зарядом). Эти оболочки из молекул воды, окружающие каждый ион, называются *гидратными сферами*; они изолируют каждый ион друг от друга.

Электрический заряд атома зависит от разности в количестве его протонов и электронов. Если эта разность равна 1, ион называется *одновалентным*; если 2 — то *двухвалентным*, и т.д. Ионы, имеющие суммарный положительный заряд, называются **катионами**; отрицательный — **анионами**. Запомните, что ионы являются главными носителями электрического заряда в биологических системах, в том числе и в нейронах. Для клеточной нейрофизиологии особенно важны одновалентные катионы Na^+ (натрий) и K^+ (калий), двухвалентный катион Ca^{2+} (кальций) и одновалентный анион Cl^- (хлор).

Фосфолипидная мембрана

Как мы видели, вещества, обладающие зарядом или заряд которых распределен в молекуле неравномерно, растворяются в воде благодаря полярности молекул воды. Эти вещества, к которым относятся ионы и полярные молекулы, называют *гидрофильными* (“любящими воду”). В то же время соединения, атомы которых связаны друг с другом *неполярными ковалентными связями*, не способны химически взаимодействовать с водой. Неполярная ковалентная связь возникает в тех случаях, когда общие электроны равномерно распределяются по молекуле таким образом, что никакая ее часть не приобретает суммарного электрического заряда. Такие вещества не растворимы в воде и называются *гидрофобными* (“боящимися воды”). Самым знакомым примером гидрофобного соединения является растительное масло: как известно, масло и вода не смешиваются. Другой пример — *липиды,* класс водонерастворимых биологических молекул, из которых состоят клеточные мембраны. Липиды мембраны нейрона участвуют в формировании потенциала действия и потенциала покоя благодаря тому, что образуют барьер для водорастворимых ионов и, конечно, для самой воды.

Главным строительным материалом клеточных мембран являются *фосфолипиды*. Подобно другим липидам, фосфолипиды имеют длинные незаряженные цепочки атомов углерода, связанных с атомами водорода. Однако, кроме этого, на одном конце фосфолипидной молекулы имеется заряженная фосфатная группа (атом фосфора, соединенный с тремя атомами кис-

лорода). Эта так называемая "головка" молекулы (содержащая фосфат) является гидрофильной, а незаряженный "хвост" (состоящий из углеводорода) – гидрофобным.

Мембрана нейрона состоит из двух слоев фосфолипидных молекул. На рис. 3.3, на котором показано поперечное сечение мембраны, вы видите, что гидрофильные головки обращены к наружной и внутренней стороне, к водной среде, а гидрофобные хвосты направлены друг к другу. Это стабильное расположение, которое называется **фосфолипидным бислоем**, или **двойным слоем фосфолипидов**, играет роль электрического изолятора, отделяющего цитозоль нейрона от внеклеточной жидкости.

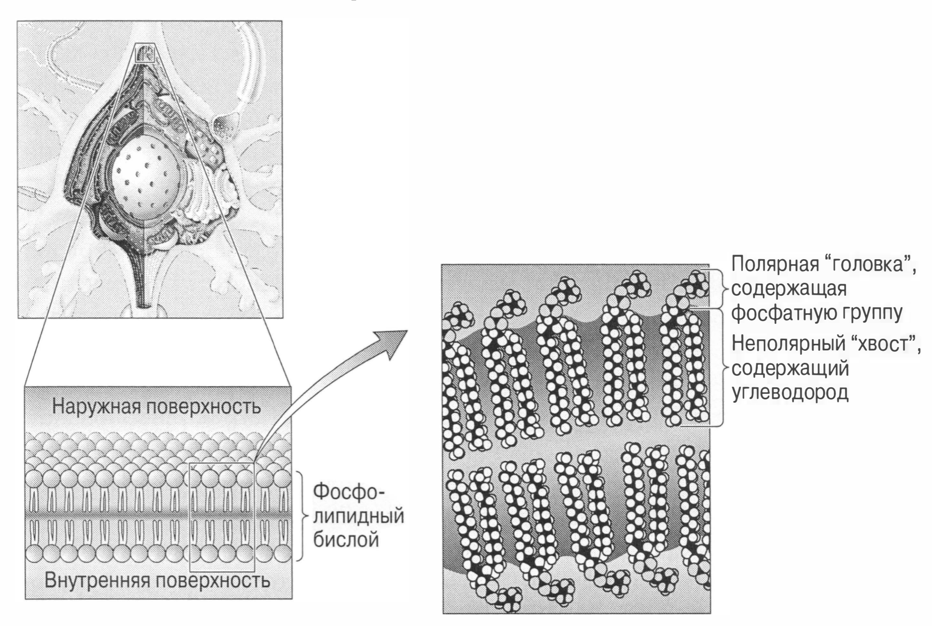


Рис. 3.3. **Фосфолипидный бислой.** Фосфолипидный бислой является основой мембраны нейрона; он образует барьер для водорастворимых ионов

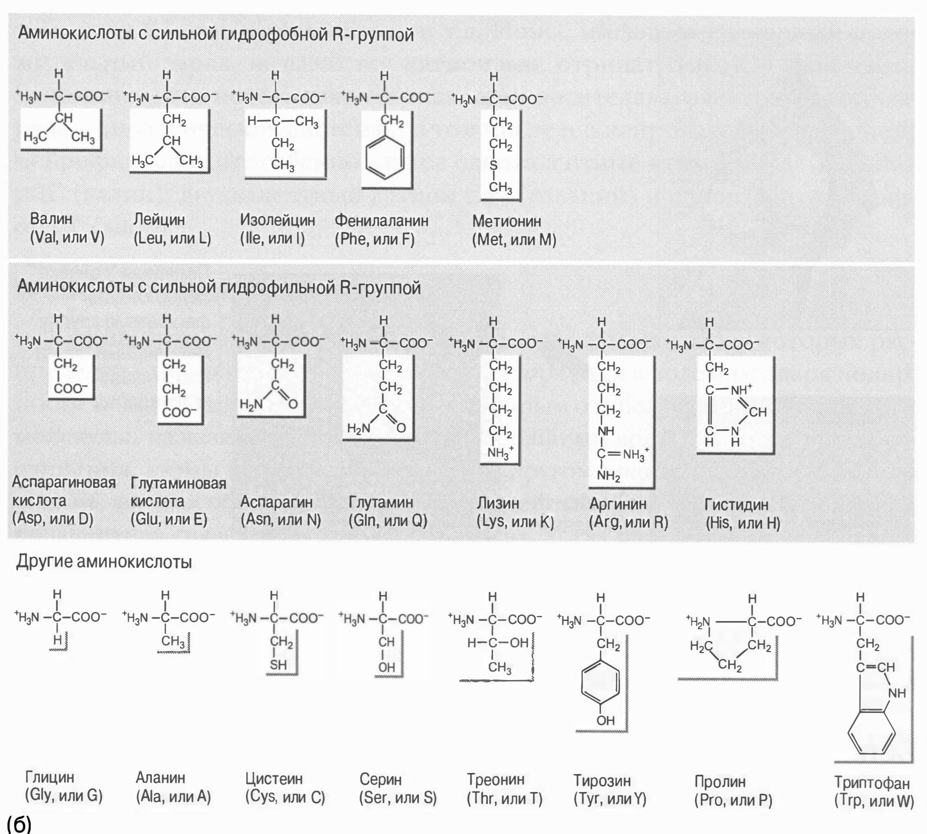
Белки

Тип и характер распределения белковых молекул в нейронах отличается от других клеток. *Ферменты*, катализирующие химические реакции внутри нейрона, *цитоскелет*, придающий нейрону его специфическую форму, *рецепторы*, чувствительные к нейромедиаторам, – все они состоят из белковых молекул. Потенциал покоя и потенциал действия формируются благодаря особым белкам, расположенным в фосфолипидном бислое. Эти белки образуют пути, по которым ионы проникают сквозь мембрану.

Структура белка

Белки имеют разную форму, размеры и химические свойства в соответствии с многообразием функций, выполняемых ими в нейронах. Для того чтобы понять все это разнообразие, вкратце рассмотрим структуру белковой молекулы.

(а)



(б)

Рис. 3.4. **Аминокислоты — строительные элементы белков.** (**а**) У всех аминокислот есть центральный атом альфа-углерода, аминогруппа (NH_3^+) и карбоксильная группа (COO^-). Аминокислоты отличаются друг от друга R-группой. (**б**) 20 различных аминокислот, используемых нейронами для строительства белков. В скобках указаны общепринятые сокращения, используемые для обозначения каждой из аминокислот

Как упоминалось в главе 2, белки – это молекулы, состоящие из 20 разных аминокислот, соединенных в различной последовательности. Принципиальная структура аминокислоты показана на рис. 3.4, *а*. Все аминокислоты имеют центральный атом углерода (альфа-углерод), который ковалентно связан с четырьмя молекулярными группами: атомом водорода, аминогруппой ($NH3^+$), карбоксильной группой (COO^-) и переменной группой, называемой *R-группой* (от англ. *residue* – “остаток”). Все различия между аминокислотами обусловлены различиями в размерах и свойствах их R-групп (рис. 3.4, *б*). От свойств R-группы зависят химические взаимодействия, в которых могут принимать участие различные аминокислоты. Белки синтезируются рибосомами в теле нейрона. При этом аминокислоты собираются в цепочку, связываясь **пептидными связями**, которые образуются между аминогруппой одной аминокислоты и карбоксильной группой соседней аминокислоты (рис. 3.5, *а*). Белки, состоящие из одиночной цепи аминокислот, также называются полипептидами (рис. 3.5, *б*).

Четыре уровня структурной организации белка показаны на рис. 3.6. *Первичная структура* соответствует последовательности, в которой аминокислоты связаны друг с другом пептидными связями. Однако в процессе синтеза белка полипептидная цепочка сворачивается в спиралевидную структуру, называемую *альфа-спиралью*. Альфа-спираль представляет собой один из видов *вторичной структуры* белковой молекулы. Взаимодействие между R-группами приводит и к дальнейшему изменению пространственной конфигурации. Благодаря этому белки способны скручиваться, складываться и принимать сложную трехмерную форму, называемые *третичной структурой*. Наконец, различные полипептидные цепочки могут связываться друг с другом, образуя более крупные молекулы; в этом случае говорят, что белок имеет *четвертичную структуру*. Каждый из полипептидов, образующих белок с четвертичной структурой, называется его *субъединицей*.

Рис. 3.5. **Пептидная связь и полипептид.** (**а**) Аминокислоты связаны пептидной связью. Эта связь образуется между карбоксильной группой одной аминокислоты и аминогруппой другой аминокислоты. (**б**) Полипептид представляет собой одиночную цепочку аминокислот

Белки каналов

Открытая поверхность белка может обладать различными химическими свойствами. Участки с незаряженными R-группами являются гидрофобными и легко устанавливают контакт с липидами. Области с заряженными R-группами являются гидрофильными и отталкиваются от окружающих липидов. Поэтому нетрудно представить типы белковых молекул, имеющих палочковидную форму, на концах которых расположены заряженные группы, а поверхность в их средней части образована исключительно гидрофобными аминокислотами. Белки этого типа фиксированы в фосфолипидном бислое таким образом, что их гидрофобная часть погружена в толщу мембраны, а гидрофильные концы обращены к водной среде по обе стороны мембраны.

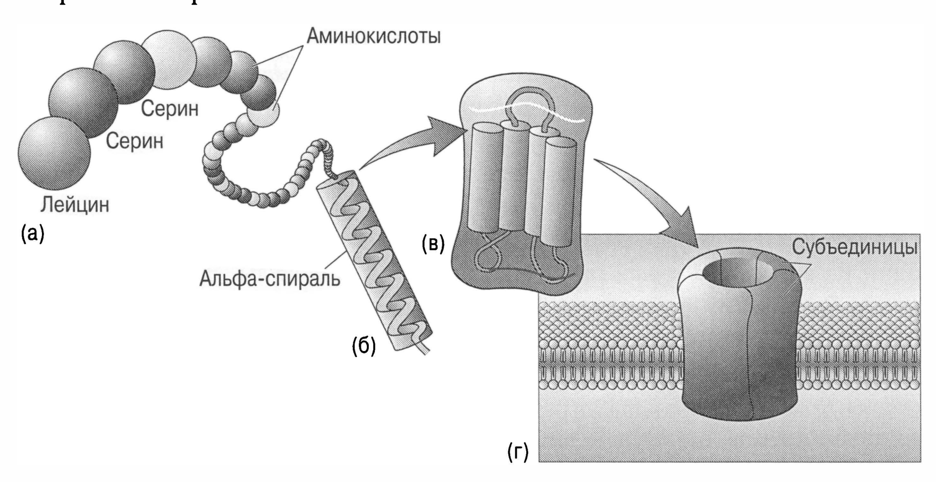


Рис. 3.6. **Строение белка.** (**а**) Первичная структура: последовательность аминокислот в полипептидной цепочке. (**б**) Вторичная структура: альфа-спираль, образованная полипептидной цепочкой. (**в**) Третичная структура: трехмерная конфигурация полипептида. (**г**) Четвертичная структура: различные полипептиды связываются вместе с образованием более крупной белковой молекулы

Белковыми молекулами этого типа образованы **ионные каналы**. Обычно в состав такого канала входит от четырех до шести одинаковых белковых молекул, которые вместе образуют пору (рис. 3.7). Набор субъединиц отличается для разных видов каналов, от этого зависит и различие в их функциях. Важным свойством большинства ионных каналов, которое обусловлено диаметром поры и природой выстилающих ее R-групп, является **ионная селективность**. Калиевые каналы избирательно пропускают ионы K^+. Аналогично натриевые каналы пропускают почти исключительно ионы Na^+, кальциевые – Ca^{2+} и т.д. Другим важным свойством многих каналов яв-

ляется **воротный механизм**. Каналы, обладающие этим свойством, могут открываться и закрываться в зависимости от изменений микроокружения в данном участке мембраны.

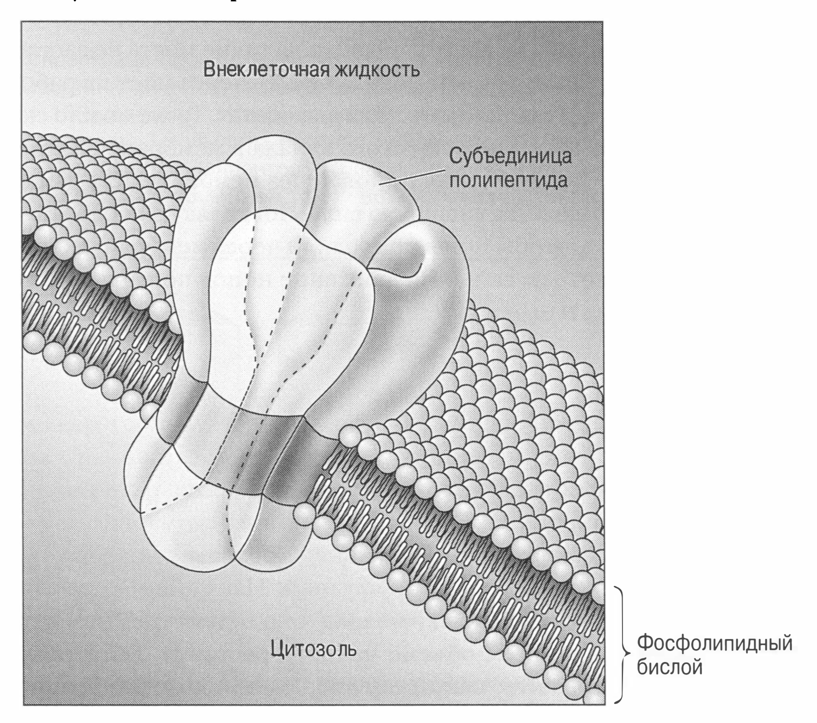


***Рис. 3.7.* Ионный канал мембраны.** Ионные каналы состоят из трансмембранных белков, образующих пору. В данном примере белок канала состоит из пяти полипептидных субъединиц. В каждой субъединице имеется область гидрофобной поверхности (затенена на рисунке), которая связана с фосфолипидным бислоем

В этой и следующих главах мы с вами узнаем о каналах очень многое. *Понимание работы ионных каналов в мембране нейрона является ключом к пониманию всей клеточной нейрофизиологии.*

Ионные насосы

Кроме белков, образующих каналы, существуют другие трансмембранные белки, образующие **ионные насосы**. В главе 2 мы говорили, что аденозинтрифосфат (АТФ) является энергетической валютой клетки. Ионные насосы – это ферменты, которые используют энергию, высвобождаемую при распаде АТФ, для переноса некоторых ионов через мембрану. Далее мы увидим, что эти насосы играют важнейшую роль в работе нейрона благодаря переносу Na^+ и Ca^{2+} изнутри клетки наружу.

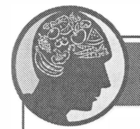
ДВИЖЕНИЕ ИОНОВ

Канал в мембране напоминает мост через реку (или в случае воротного механизма — подъемный мост): он служит путем, по которому можно переместиться с одной стороны на другую. Однако наличие моста не заставляет нас переходить реку. Например, мы можем ходить через мост на работу по будням и не пользоваться тем же мостом на выходных. То же можно сказать и про ионные каналы. Наличие открытого канала в мембране еще не подразумевает всеобщего перемещения ионов через мембрану. Для движения ионов необходимо приложить внешнюю силу. Поскольку для работы нервной системы требуется, чтобы ионы проходили через мембрану нейронов, важно понять, что же это за силы. На движение ионов по каналам влияют два фактора: диффузия и электричество.

Диффузия

Ионы и молекулы, растворенные в воде, находятся в постоянном движении. В результате этого движения, которое носит случайный, хаотичный характер и зависит от температуры, ионы стремятся равномерно распределиться по всему раствору. Поэтому существует суммарное движение ионов из участков с высокой их концентрацией в области с низкой концентрацией. Это движение называется **диффузией**. Например, если в чашку горячего чая добавить чайную ложку молока, оно будет стремиться равномерно распределиться во всем объеме чайного раствора. Если тепловую энергию раствора уменьшить, например добавляя молоко в ледяной чай, диффузия молекул молока будет происходить заметно медленнее.

Обычно ионы не проникают непосредственно через фосфолипидный бислой, однако диффузия заставляет их двигаться через каналы, расположенные в мембране. Например, если NaCl растворить в жидкости с одной стороны проницаемой мембраны (т.е. такой, в которой имеются каналы, пропускающие Na^+ и Cl^-), то часть ионов Na^+ и Cl^- будет проходить через нее до тех пор, пока все они не распределятся одинаково в растворе по обе стороны мембраны (рис. 3.8). Так же, как и в случае с молоком, диффундирующем в чае, их суммарное движение будет направлено из области с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией. (Чтобы припомнить, в каких единицах выражается концентрация, см. врезку 3.1.) Такая разность концентраций называется **градиентом концентрации**. В данном случае ионы движутся по градиенту концентрации. Таким образом, для движения ионов через мембрану путем диффузии необходимо, чтобы (1) в мембране были каналы, пропускающие ионы, и (2) существовал градиент концентрации по разные стороны мембраны.



Врезка 3.1. На переднем крае науки

Моли и молярность

Концентрация веществ выражается в количестве молекул на литр раствора. Обычно количество молекул выражается в *молях*. В одном моле содержится $6{,}02 \times 10^{23}$ молекул. Раствор называют одномолярным (1 М), если его концентрация составляет 1 моль/литр. Раствор 1 миллимоль (1 ммоль) содержит 0,001 моль/литр. Сокращенно концентрацию записывают в квадратных скобках. Поэтому [NaCl] = 1 ммоль мы читаем так: "Раствор хлорида натрия имеет концентрацию 1 миллимоль".

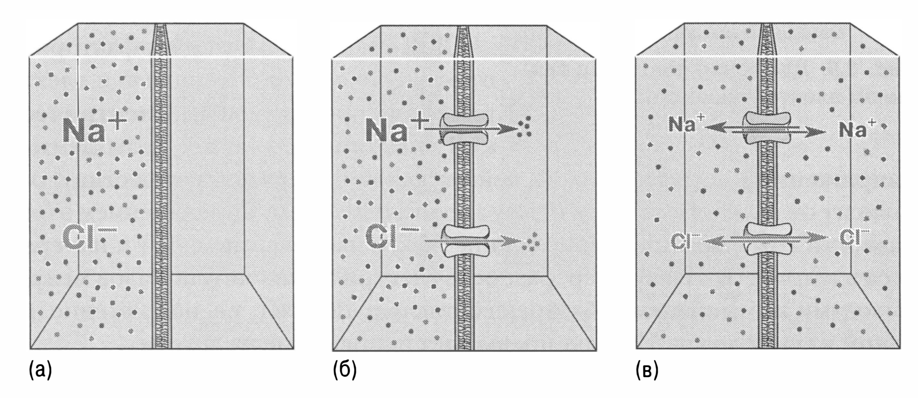


***Рис. 3.8.* Диффузия.** (**а**) Слева от непроницаемой мембраны растворили NaCl. Размер символов Na^+ и Cl^- указывает на относительную концентрацию этих ионов. (**б**) В мембрану встроены каналы, пропускающие Na^+ и Cl^-. В результате значительного градиента концентрации наблюдается суммарное движение Na^+ и Cl^- через мембрану из области с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией, т.е. слева направо. (**в**) В отсутствие других факторов суммарное движение Na^+ и Cl^- через мембрану прекращается тогда, когда они равномерно распределятся по обе стороны проницаемой мембраны

Электричество

Поскольку ионы представляют собой электрически заряженные частицы, другим фактором, способным вызвать их суммарное движение в растворе, помимо диффузии по градиенту концентрации, является электрическое поле. Рассмотрим рис. 3.9, на котором изображены провода, идущие от двух выходов батареи и помещенные в раствор NaCl. Вспомним, что *противоположные заряды притягиваются, а одноименные – отталкиваются*. Следовательно, в данном случае будет происходить движение Na^+ в направлении отрицательно заряженного выхода (катода) и движение Cl^- в направлении

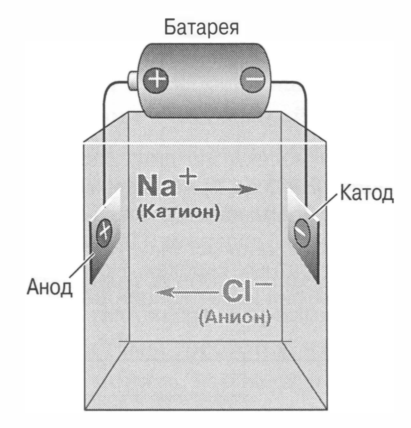


***Рис. 3.9.* Движение ионов под влиянием электрического поля**

положительно заряженного выхода (анода). Движение электрических зарядов называется **электрическим током**, обозначается символом *I* и измеряется в единицах, которые называются *амперами* (А). По предложению Бенджамина Франклина, за положительное направление тока принимается направление движения положительно заряженных частиц. В нашем примере положительный ток протекает в направлении движения Na^+ – от анода к катоду.

Сила тока зависит от двух факторов: от электрического потенциала и электрической проводимости. **Электрический потенциал**, также называемый **напряжением**, является силой, действующей на заряженную частицу; он зависит от разности зарядов между анодом и катодом. С увеличением этой разности ток возрастает. Напряжение обозначается символом *V* и измеряется в *вольтах* (В). Например, разность электрических потенциалов между выходами автомобильной батареи составляет 12 вольт; т.е. напряжение на одном из выходов на 12 вольт превышает напряжение на другом.

Электрическая проводимость представляет собой относительную способность электрического заряда перемещаться из одной точки в другую. Она обозначается символом *g* и измеряется в *сименсах* (См). Проводимость зависит от количества ионов или электронов, способных переносить электрический заряд, и легкости, с какой они могут перемещаться в пространстве. Это же свойство можно передать через **электрическое сопротивление** – относительная неспособность электрического заряда перемещаться. Она выражается символом *R* и измеряется в *омах* (Ом). Сопротивление является обратной величиной электропроводимости (т.е. $R = 1/g$).

Существует простое соотношение между потенциалом (V), проводимостью (g) и силой тока (I). Это отношение носит название **закона Ома** и формулируется так: $I = gV$. Следовательно, сила тока является продуктом проводимости и разности потенциалов. Обратите внимание, что при проводимости, равной нулю, ток не появится даже при очень большой разности потенциалов. Точно так же, когда разность потенциалов равна нулю, ток протекать не будет даже при высочайшей проводимости.

Рассмотрим рис. 3.10, *а*, на котором концентрация раствора NaCl одинакова по обе стороны двойного слоя фосфолипидов. Если мы опустим в раствор проводники от двух выходов батареи, чтобы они оказались по разные

стороны мембраны, они создадут высокую разность потенциалов. Однако ток не возникнет, поскольку отсутствуют каналы, по которым Na^+ и Cl^- могли бы проникать сквозь мембрану; проводимость такой мембраны равна нулю. Поэтому для движения ионов через мембрану под действием электричества необходимо, чтобы (1) в мембране были каналы, способные пропускать тот или иной ион (обеспечивая проводимость) и (2) существовала разность электрических потенциалов через мембрану (рис. 3.10, *б*).

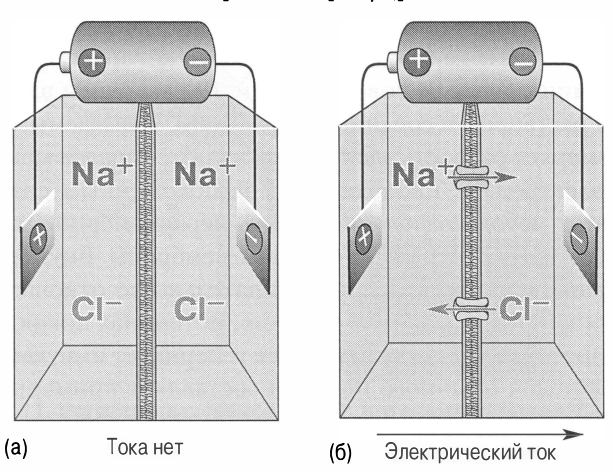


***Рис. 3.10.* Электрический ток через мембрану.** (**а**) Напряжение, приложенное к поверхностям фосфолипидного бислоя, не вызывает электрического тока, так как отсутствуют каналы, пропускающие электрически заряженные частицы (ионы) с одной стороны на другую; проводимость мембраны равна нулю. (**б**) В мембрану встроены каналы, пропускающие ионы. Возникающий электрический ток имеет направление, совпадающее с направлением движения катионов (в данном примере — слева направо)

На этом наше обсуждение основных понятий заканчивается. У нас имеются электрически заряженные ионы, которые находятся в растворе по обе стороны мембраны нейрона. Ионы способны пересекать мембрану только по белковым каналам. Эти белковые каналы могут обладать высокой избирательностью к конкретным ионам. Движение любого иона по такому каналу зависит от градиента концентрации и разности электрических потенциалов на мембране. Теперь мы можем использовать эти сведения для изучения мембранного потенциала покоя.

ИОННЫЕ ОСНОВЫ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА ПОКОЯ

Мембранный потенциал представляет собой напряжение на мембране нейрона в любой момент времени и обозначается символом V_m. Иногда V_m может быть “в покое”, иногда — например, во время потенциала действия — нет. V_m можно измерить путем погружения микроэлектрода в цитозоль. Стандартный **микроэлектрод** представляет собой тонкую стеклянную трубку с тончайшим кончиком (диаметром 0,5 мкм), который пронзает мембрану нейрона с минимальным повреждением. Он заполнен электропроводящим солевым раствором и соединен с прибором, называемым *вольтметром*. Вольтметр измеряет разность электрических потенциалов между кончиком этого микроэлектрода и проводником, расположенным снаружи клетки (рис. 3.11). Этот метод позволяет выявить неравномерное распределение электрического заряда по разные стороны мембраны. Внутренняя поверхность мембраны нейрона заряжена отрицательно по отношению к наружной поверхности. Эта устойчивая разность, потенциал покоя, поддерживается на всем протяжении, когда нейрон не генерирует импульсов.

Потенциал покоя обычного нейрона составляет примерно –65 милливольт (1 мВ = 0,001 вольт). Иными словами, для нейрона в покое V_m = –65 мВ. Этот отрицательный мембранный потенциал покоя является обязательным условием работы нервной системы. Чтобы разобраться с отрицательным мембранным потенциалом, рассмотрим присутствующие здесь ионы и их распределение внутри нейрона и за его пределами.

Равновесные потенциалы

Рассмотрим гипотетическую клетку, внутриклеточное пространство которой отделено от внеклеточного фосфолипидной мембраной, не имеющей белков. Внутри этой клетки находится концентрированный калиевый раствор, состоящий из K^+ и анионов A^- (любые отрицательно заряженные молекулы). Снаружи клетки находится раствор той же соли, но в концентрации в 20 раз ниже, чем внутри клетки. Несмотря на высокий градиент концентрации, движение через мембрану отсутствует, поскольку фосфолипидный бислой, не имея белковых каналов, непроницаем для заряженных гидрофильных атомов. В этих условиях микроэлектрод не зарегистрирует никакой разности потенциалов между наружной и внутренней поверхностями клеточной мембраны. Другими словами, V_m будет равен 0 мВ, поскольку соотношение K^+ и A^- на каждой стороне мембраны равно 1; оба раствора электрически нейтральны (рис. 3.12, *а*).

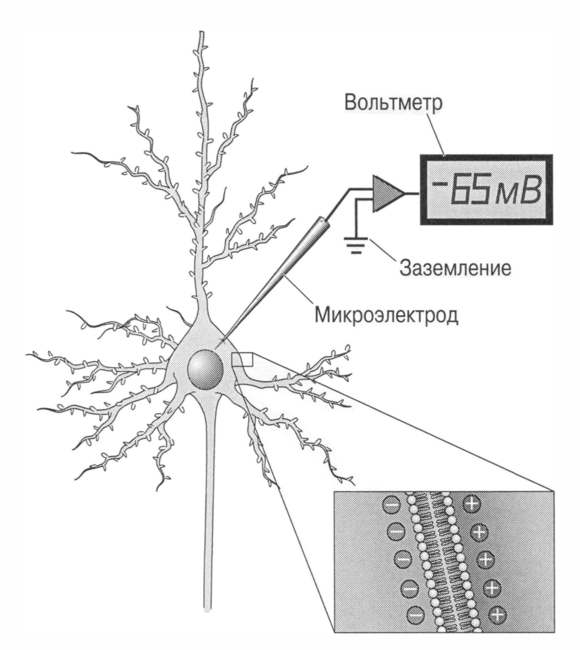


***Рис. 3.11.* Регистрация мембранного потенциала покоя.** С помощью вольтметра измеряется разность электрических потенциалов между кончиком микроэлектрода внутри клетки и проводником, расположенным во внеклеточной жидкости, условно именуемым "заземлением" (англ. *ground*), поскольку он электрически связан с землей. Обычно потенциал на внутренней поверхности мембраны иона составляет около –65 мВ по отношению к наружной поверхности. Причиной появления этого потенциала является неравномерное распределение электрических зарядов по обе стороны мембраны (на увеличенном фрагменте)

Рассмотрим, как изменится ситуация, если в двойной слой фосфолипидов вставить калиевые каналы. Ввиду их селективной проницаемости ионы K^+ будут свободно проходить через мембрану, а анионы A^- — нет. Сначала действует диффузия: ионы K^+ поступают через мембрану по крутому концентрационному градиенту. Однако, поскольку анионы A^- остаются, внутренняя поверхность клеточной мембраны сразу же приобретает отрицательный заряд, и на мембране устанавливается разность электрических потенциалов (рис. 3.12, *б*). По мере того как внутренняя сторона мембраны становится все более отрицательно заряженной, силы электричества начинают перемещать положительно заряженные ионы K^+ назад внутрь клетки. По достижении определенной разности потенциалов силы электричества, заставляющие ионы K^+ возвращаться в клетку, будут точно

уравновешены силами диффузии, выталкивающими их наружу. Таким образом, будет достигнуто состояние *равновесия*, при котором силы диффузии и электричества равны, но направлены в противоположные стороны, и суммарное движение K^+ через мембрану прекращается (рис. 3.12, *в*). Та разность электрических потенциалов, которая точно уравновешивает градиент концентрации иона, называется **равновесным потенциалом иона**, или просто **равновесным потенциалом**, и обозначается символом $E_{ион}$. В нашем примере равновесный потенциал будет равен примерно –80 мВ.

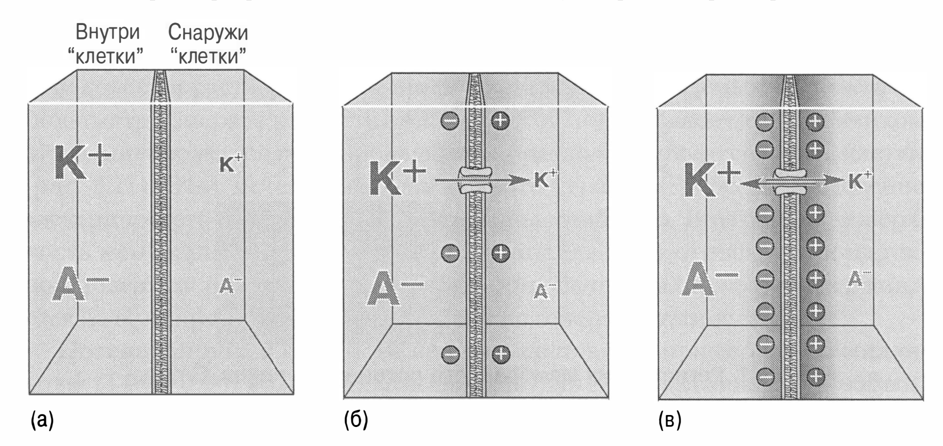


Рис. 3.12. **Установление равновесия на мембране, обладающей избирательной проницаемостью.** (**а**) Две области, разделенные непроницаемой мембраной: в одной (внутри) высокая концентрация соли, в другой (снаружи) — низкая. Относительные концентрации калия (K^+) и непроникающего аниона (A^-) показаны с помощью размера соответствующих символов. (**б**) Добавление в мембрану канала, избирательно проницаемого для K^+, приводит сначала к суммарному движению K^+ по градиенту концентрации, слева направо. (**в**) Накопление суммарного положительного заряда снаружи и отрицательного заряда внутри мембраны замедляет движение положительно заряженных ионов K^+ изнутри наружу. Устанавливается равновесие, при котором суммарное движение ионов через мембрану прекращается, и создается разность потенциалов по обе стороны мембраны

Пример на рис. 3.12 показывает, что формирование устойчивой разности электрических потенциалов на мембране – процесс относительно простой. Все, что необходимо, – это градиент концентрации иона и избирательная проницаемость для данного иона. Прежде чем перейти от этого рисунка к настоящим нервным клеткам, мы должны сделать четыре важных замечания.

1. *Незначительные изменения в концентрациях ионов вызывают существенные изменения мембранного потенциала.* На рис. 3.12 показано, что после размещения в мембране каналов ионы K^+ устремились из клетки,

что привело к изменению мембранного потенциала от 0 мВ до значения равновесного потенциала –80 мВ. Как повлияло такое перераспределение ионов на концентрацию K^+ по разные стороны мембраны? Весьма незначительно. Расчеты показывают, что для клетки диаметром 50 мкм, наполненной 100 ммоль раствором K^+, изменение концентрации, необходимое для изменения разности потенциалов от 0 до –80 мВ, составляет всего около 0,00001 ммоль. Другими словами, после размещения каналов и достижения равновесия внутренняя концентрация K^+ снизилась со 100 до 99,99999 ммоль, — это пренебрежимо малое снижение концентрации.

2. *Наружная и внутренняя поверхности мембраны оказываются заряженными. Именно между поверхностями мембраны возникает разность потенциалов.* Поскольку фосфолипидный бислой очень тонкий (менее 5 нм в толщину), становится возможным электростатическое взаимодействие между ионами по разные стороны мембраны. Отрицательные заряды внутри нейрона и положительные заряды снаружи нейрона взаимно притягиваются к клеточной мембране. Вспомните, как теплым летним вечером с улицы на освещенное изнутри комнаты оконное стекло слетаются комары и мошки. Так же и отрицательные заряды внутри клетки не распределяются равномерно в цитозоле, а скапливаются у внутренней поверхности мембраны (рис. 3.13). Считается, что мембрана таким образом накапливает электрический заряд; это свойство называется *емкостью.*
3. *Ионы движутся через мембрану со скоростью, пропорциональной разности между мембранным потенциалом и равновесным потенциалом.* Обратите внимание: на рис. 3.12 показано, что при добавлении каналов суммарное движение ионов K^+ продолжалось только до тех пор, пока электрический потенциал мембраны отличался от равновесного потенциала. Разность между реальным мембранным потенциалом и равновесным потенциалом ($V_m - E_{ион}$) для конкретного иона называется **электродвижущей силой**. Мы вернемся к ней в главах 4 и 5 при обсуждении движения ионов через мембрану в ходе потенциала действия и синаптической передачи.
4. *Если для иона известна разность концентраций по обе стороны мембраны, можно рассчитать равновесный потенциал для этого иона.* В примере на рис. 3.12 мы исходили из того, что концентрация ионов K^+ была выше внутри клетки. Потому мы решили, что, если мембрана станет избирательно проницаема для K^+, равновесный потенциал будет отрицательным. Давайте рассмотрим другой пример, в котором концентрация Na^+ будет выше *снаружи* клетки (рис. 3.14). Если в мембране будут

натриевые каналы, Na^+ по концентрационному градиенту начнет поступать *внутрь* клетки. Поступление положительно заряженных ионов приведет к тому, что цитозоль на внутренней стороне мембраны приобретет суммарный положительный заряд. Положительно заряженная внутренняя поверхность клеточной мембраны теперь начнет отталкивать ионы Na^+, стремясь вытолкнуть их обратно наружу клетки по натриевым каналам. При определенном значении разности потенциалов электрические силы, выталкивающие Na^+ наружу, точно уравновесятся с силами диффузии, толкающими их внутрь. В этом примере мембранный потенциал в состоянии равновесия будет положительным внутри клетки.

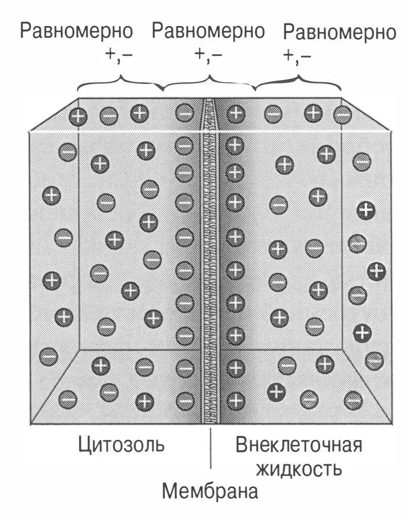


***Рис. 3.13.* Распределение электрических зарядов по обе стороны мембраны.** Заряды противоположных знаков внутри и снаружи нейрона выстраиваются вдоль мембраны благодаря электростатическому взаимодействию через этот тонкий барьер. Обратите внимание, что цитозоль и внеклеточная жидкость по большей своей части электрически нейтральны

Примеры на рис. 3.12 и 3.14 показывают, что при известной разности концентраций ионов по обе стороны мембраны можно угадать, каким будет равновесный потенциал для любого иона. Судите сами. Предположим, что концентрация ионов Ca^{2+} выше снаружи клетки и что мембрана избирательно проницаема для Ca^{2+}. Попробуйте угадать, как будет заряжена мембрана по достижении равновесия — положительно или отрицательно. Попробуйте сделать то же самое для ионов Cl^-, учитывая тот факт, что мембрана избирательно проницаема для них, а концентрация Cl^- выше снаружи

клетки. (В последнем случае будьте внимательны: обратите внимание на знак заряда иона!)

Все эти примеры показывают, что для каждого иона имеется собственный равновесный потенциал – устойчивый электрический потенциал, который возникает, если мембрана проницаема только для этого иона. Так, мы можем говорить о калиевом равновесном потенциале, E_K; натриевом равновесном потенциале, E_{Na}; кальциевом равновесном потенциале, E_{Ca}; и т.д. А зная электрический заряд иона и разность концентраций по обе стороны мембраны, мы легко можем установить, будет внутренняя сторона мембраны заряжена положительно или отрицательно при достижении равновесия. В действительности же можно вычислить *точное* значение равновесного потенциала в милливольтах (мВ), используя уравнение, выведенное из законов физической химии, – **уравнение Нернста**, в котором учитывается заряд иона, температура и отношение наружной и внутренней концентрации иона. Используя уравнение Нернста, мы можем рассчитать значение равновесного потенциала для любого иона. Например, если K^+ внутри клетки в 20 раз больше, чем снаружи, уравнение Нернста дает нам $E_K = -80$ мВ (врезка 3.2).

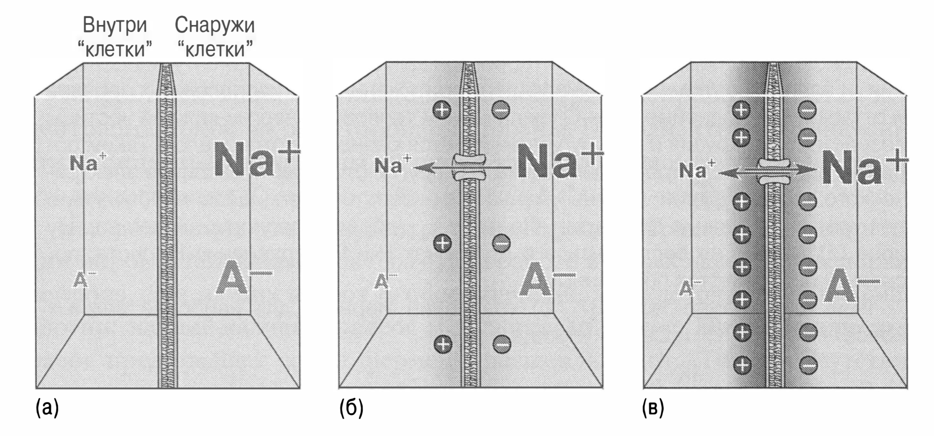
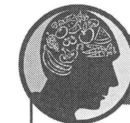


Рис. 3.14. **Еще один пример установления равновесия в мембране, обладающей избирательной проницаемостью**. (**а**) Две области, разделенные непроницаемой мембраной: в одной (внутри) высокая концентрация соли, в другой (снаружи) — низкая. (**б**) Встраивание в мембрану канала, избирательно проницаемого для Na^+, сначала приводит к суммарному движению Na^+ по градиенту концентрации, справа налево. (**в**) Накопление суммарного положительного заряда внутри и отрицательного снаружи мембраны задерживает движение положительно заряженных ионов Na^+ снаружи внутрь. Устанавливается равновесие, при котором суммарное движение ионов через мембрану прекращается и создается разность потенциалов между обеими сторонами мембраны; в данном случае внутренняя сторона мембраны заряжена положительно по отношению к наружной



Врезка 3.2. **На переднем крае науки**

Уравнение Нернста

Равновесный потенциал для иона можно рассчитать с помощью уравнения Нернста:

$$E_{ион} = 2{,}303\frac{RT}{zF}\log\frac{[ион]_o}{[ион]_i},$$

где

$E_{ион}$ — равновесный потенциал иона;
R — газовая постоянная;
T — абсолютная температура;
z — заряд иона;
F — постоянная Фарадея;
log — десятичный логарифм;
$[ион]_o$ — концентрация иона снаружи клетки;
$[ион]_i$ — концентрация иона внутри клетки.

Уравнение Нернста выводится из законов физической химии. Давайте попробуем разобраться в нем.

Как мы помним, равновесие достигается благодаря уравновешиванию двух сил: диффузии, под влиянием которой ион движется по градиенту концентрации, и электричества, обеспечивающего притяжение противоположных зарядов и отталкивание одноименных. С увеличением тепловой энергии каждой частицы возрастает диффузия и потому увеличивается разность потенциалов. Таким образом, величина $E_{ион}$ пропорциональна T. С другой стороны, повышение электрического заряда каждой частицы уменьшает разность потенциалов, необходимую для уравновешивания диффузии. Поэтому $E_{ион}$ обратно пропорционален заряду иона (z). Можно не беспокоиться о величинах R и F в уравнении Нернста, поскольку они являются постоянными.

При температуре тела (37 °C) уравнение Нернста для наиболее важных ионов — K^+, Na^+, Cl^- и Ca^{2+} — упрощается до:

$$E_K = 61{,}54 мВ \log\frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

$$E_{Na} = 61{,}54 мВ \log\frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i}$$

$$E_{Cl} = 61{,}54 мВ \log\frac{[Cl^-]_o}{[Cl^-]_i}$$

$$E_{Ca} = 30{,}77 мВ \log\frac{[Ca^{2+}]_o}{[Ca^{2+}]_i}$$

Поэтому все, что нам нужно знать, чтобы рассчитать равновесный потенциал для определенного иона при температуре тела, это ионные концентрации по обе стороны мембраны. Например, в примере, изображенном на рис. 3.12, мы указывали, что концентрация K^+ внутри клетки в двадцать раз выше, чем снаружи:

$$\text{если } \frac{[K^+]_o}{[K^+]} = \frac{1}{20}$$

$$\text{и } \log \frac{1}{20} = -1{,}3,$$

$$\text{то } E_K = 61{,}54\text{мВ} \times -1{,}3 = -80\text{мВ}.$$

Обратите внимание, что в уравнении Нернста нет выражения, обозначающего проницаемость или ионную проводимость. Это означает, что для расчета величины $E_{ион}$ не нужно знать избирательность, или проницаемость, мембраны для иона. Равновесный потенциал существует для каждого иона во внутриклеточной или внеклеточной жидкости. Величина $E_{ион}$ — это потенциал на мембране (мембранный потенциал), который уравновешивает концентрационный градиент данного иона, так что в целом, несмотря на то, что мембрана проницаема для этого иона, ток ионов через нее не возникает.

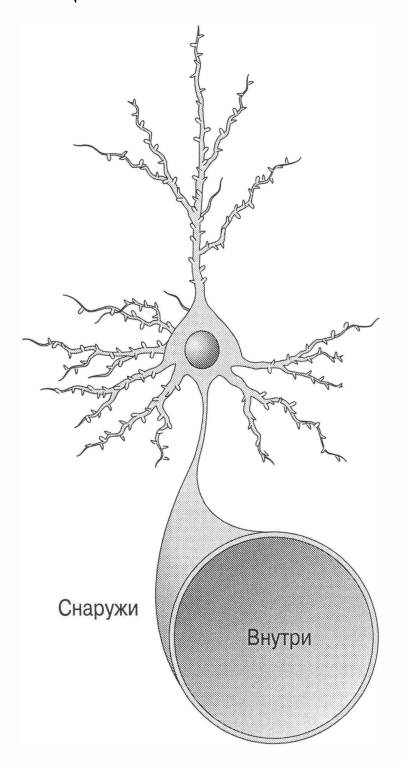
Распределение ионов по обе стороны мембраны

Теперь стало ясно, что потенциал на мембране нейрона зависит от концентраций ионов по обе стороны мембраны. Приблизительные значения этих концентраций указаны на рис. 3.15. Важным моментом является то, что *концентрация K^+ выше внутри клетки, а Na^+ и Ca^{2+} – снаружи.*

Как возникают эти градиенты концентрации? Градиенты концентрации ионов устанавливаются благодаря работе ионных насосов в мембране нейрона. Два из них имеют особое значение для клеточной нейрофизиологии: натрий-калиевый насос и кальциевый насос. **Натрий-калиевый насос** представляет собой фермент, расщепляющий АТФ в присутствии внутриклеточного Na^+. Высвобождаемую при этом химическую энергию насос использует для того, чтобы выводить из клетки Na^+ и закачивать K^+. Работа насоса приводит к тому, что K^+ накапливается внутри нейрона, а Na^+ – снаружи. Обратите внимание, что насос перемещает эти ионы через мембрану против их градиента концентрации (рис. 3.16). Такая работа требует расхода энергии, получаемой в процессе обмена веществ. Действительно, было установлено, что для работы натрий-калиевого насоса расходуется 70% всей АТФ, используемой мозгом.

Кальциевый насос также представляет собой фермент. Он осуществляет активный транспорт Ca^{2+} из цитозоля наружу через клеточную мембрану. Существуют дополнительные механизмы, снижающие внутрикле-

точный [Ca^{2+}] до очень низкого значения (0,0002 ммоль); к ним относятся внутриклеточные кальций-связывающие белки и такие органеллы, как митохондрии и разновидность эндоплазматического ретикулума, способная захватывать кальций из цитозоля.



Ион	Концентрация снаружи (в мМ)	Концентрация внутри (в мМ)	Отношение "снаружи-внутри"	$E_{ион}$ (при 37 °C)
K^+	5	100	1 : 20	−80 мВ
Na^+	150	15	10 : 1	62 мВ
Ca^{2+}	2	0,0002	10 000 : 1	123 мВ
Cl^-	150	13	11,5 : 1	−65 мВ

***Рис. 3.15.* Приблизительные значения концентрации ионов по обе стороны мембраны нейрона.** $E_{ион}$ — значение мембранного потенциала, которое устанавливалось бы (при температуре тела), если бы мембрана была избирательно проницаема для данного иона

Ионные насосы — невидимые герои клеточной нейрофизиологии. Они постоянно трудятся, создавая и поддерживая концентрационные градиенты ионов. Возможно, они лишены очарования, присущего воротным ионным каналам, однако без ионных насосов не было бы мембранного потенциала покоя, а работа мозга была бы невозможна.

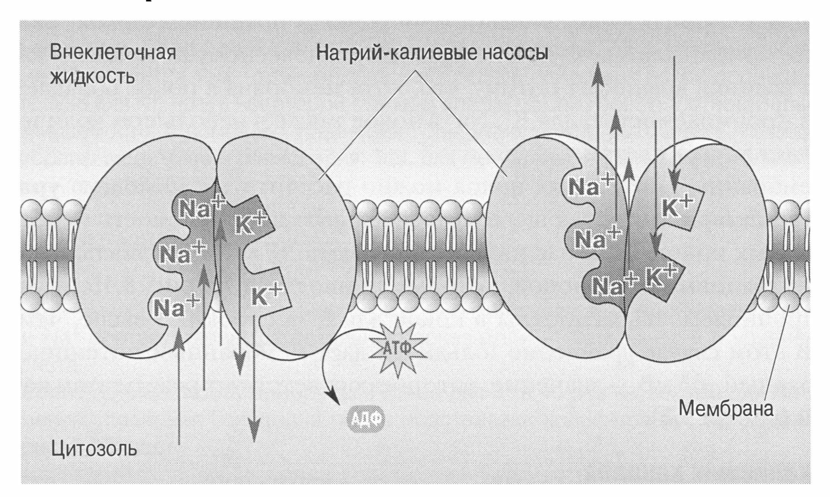


***Рис. 3.16.* Натрий-калиевый насос.** Этот ионный насос представляет собой мембранный белок, который осуществляет транспорт ионов через мембрану против градиентов их концентрации за счет энергии обмена веществ

Относительная проницаемость мембраны для ионов в состоянии покоя

Благодаря работе насосов устанавливаются градиенты концентрации ионов по разные стороны мембраны нейрона. Зная концентрации этих ионов, с помощью уравнения Нернста можно рассчитать равновесный потенциал для каждого иона (см. рис. 3.15). Однако следует помнить, что равновесный потенциал для иона есть потенциал на мембране, который устанавливается в том случае, если мембрана *избирательно проницаема* только для этого иона. В реальных условиях мембрана нейрона проницаема не только для одного вида ионов. Как это сказывается на общей картине?

Рассмотрим несколько возможных ситуаций с участием K^+ и Na^+. Если бы мембрана нейрона была проницаема только для K^+, мембранный потенциал был бы равен E_K, который согласно рис. 3.15 составляет –80 мВ. С другой стороны, если бы мембрана нейрона была проницаема только для Na^+, мембранный потенциал был бы равен E_{Na}, т.е. 62 мВ. Однако если бы мембрана нейрона была одинаково проницаема для K^+ и Na^+, то потенци-

ал, который установился бы в результате на мембране, был бы равен некоему среднему значению между E_{Na} и E_K. А что если бы мембрана была в 40 раз более проницаема для K^+, чем для Na^+? Тогда мембранный потенциал был бы опять-таки равен некоему среднему значению между E_{Na} и E_K, но оно было бы уже гораздо ближе к E_K, чем к E_{Na}. Такова ситуация в настоящих нейронах. Фактический мембранный потенциал покоя, равный –65 мВ, приближается, хотя и не равен, к равновесному потенциалу калия. Такая разница возникает потому, что, хотя мембрана в покое обладает высокой проницаемостью для K^+, Na^+ в покое также в небольшом количестве попадает внутрь клетки.

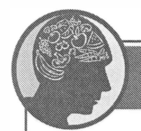
Мембранный потенциал покоя можно рассчитать с помощью **уравнения Гольдмана**, учитывающего относительную проницаемость мембраны для разных ионов. Если нас интересуют только K^+ и Na^+, то воспользуемся концентрациями этих ионов, которые приводятся на рис. 3.15, и учтем, что проницаемость мембраны в покое для K^+ в сорок раз выше, чем для Na^+. В этом случае уравнение Гольдмана даст мембранный потенциал покоя, равный –65 мВ, – значение, которое соответствует результатам наблюдений (врезка 3.3).

Мир калиевых каналов

Как мы убедились, избирательная проницаемость калиевых каналов является основным фактором, определяющим мембранный потенциал покоя, а значит и функцию нейронов. Какова молекулярная основа такой селективности? Избирательная проницаемость для ионов K^+ обеспечивается расположением аминокислотных остатков, выстилающих пору канала изнутри. Огромным успехом стало определение в 1987 г. аминокислотной последовательности семейства калиевых каналов у плодовой мушки *Drosophila melanogaster*. Это насекомое часто досаждает нам на кухне, однако оно чрезвычайно полезно в лаборатории, поскольку его генами можно манипулировать такими способами, какие далеко не применимы в случае млекопитающих.

Нормальных мушек, как и человека, можно усыпить с помощью паров эфира. Во время исследований на анестезированных таким путем насекомых было обнаружено, что мушки одной из мутантных линий отвечают на эфир подергиванием лапок, крыльев и брюшка. Эта линия получила название *Шейкер*[2]. В результате тщательных исследований вскоре выяснилось, что странное поведение зависит от дефекта в особом типе калиевых каналов (рис. 3.17, *а*). С помощью молекулярно-биологических методов удалось расшифровать последовательность мутантного гена линии *Шейкер*. Знание

[2] От англ. *shake* – “трясти”. – *Примеч. пер.*



Врезка 3.2. **На переднем крае науки**

Уравнение Гольдмана

Если бы мембрана нейрона была проницаема только для K^+, мембранный потенциал был бы равен E_K, т.е. около –80 мВ. Однако это не так: измеренный мембранный потенциал типичного нейрона составляет около –65 мВ. Это несоответствие объясняется тем, что мембрана настоящего нейрона в покое проницаема не только для K^+, но и в некоторой степени для Na^+. Если известна относительная проницаемость, с помощью уравнения Гольдмана можно рассчитать потенциал мембраны в состоянии равновесия. Так, для мембраны, проницаемой только для Na^+ и K^+ при 37 °C:

$$V_m = 61{,}54 \text{мВ} \log \frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i},$$

где V_m — мембранный потенциал, P_K и P_{Na} — относительные проницаемости для K^+ и Na^+ соответственно, а остальные показатели — те же, что и в уравнении Нернста.

Если проницаемость мембраны в покое для K^+ в 40 раз выше, чем для Na^+, то решение уравнения Гольдмана после подстановки концентраций, приведенных на рис. 3.15, дает:

$$V_m = 61{,}54 \text{мВ} \log \frac{40(5) + 1(150)}{40(100) + 1(15)} = 61{,}54 \text{мВ} \log \frac{350}{4015} = -65 \text{мВ}.$$

последовательности ДНК так называемого калиевого канала “шейкерного” типа позволило исследователям на основании сходства последовательностей найти гены других калиевых каналов. При этом было обнаружено существование очень большого количества различных калиевых каналов, в том числе и тех, которые отвечают за мембранный потенциал покоя в нейронах.

Большинство калиевых каналов состоят из четырех субъединиц, расположенных подобно бочарным клепкам[3] в бочке и благодаря такому расположению образующих пору (рис. 3.17, *б*). Несмотря на все разнообразие, субъединицы различных калиевых каналов обладают общими чертами строения, которые наделяют их способностью избирательно пропускать K^+. Особый интерес представляет собой область, называемая *поровой петлей*, которая образует *селективный фильтр*, обеспечивающий каналу проницаемость преимущественно для K^+ (рис. 3.18).

[3] Изогнутый деревянный элемент стенки бочки. — *Примеч. пер.*

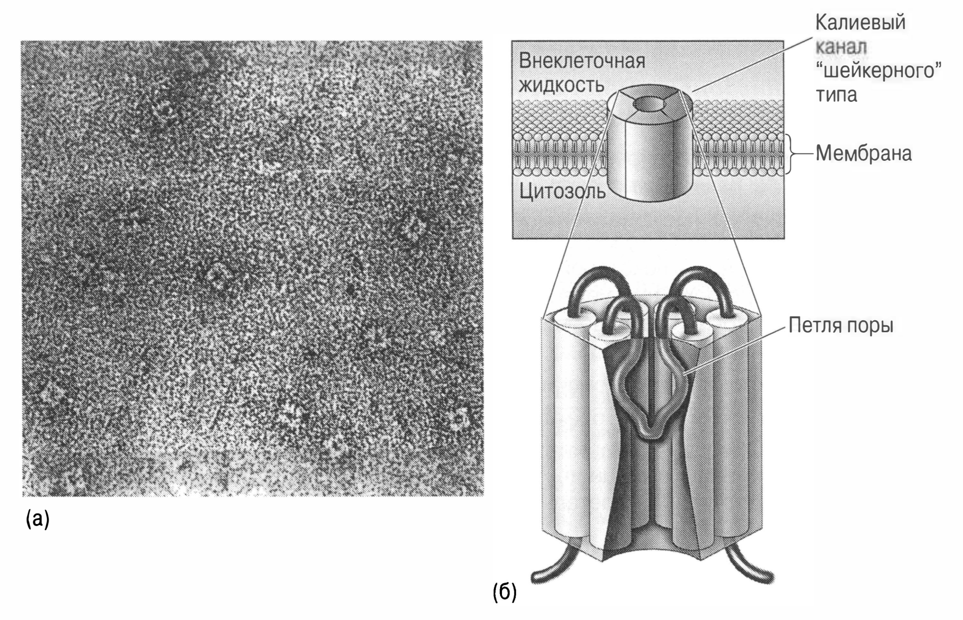


Рис. 3.17. **Строение калиевого канала.** (**а**) Калиевый канал "шейкерного" типа в клеточной мембране плодовой мушки *Drosophila*, вид сверху, полученный с помощью электронного микроскопа. (*Источник:* Li et al., 1994; Fig. 2.) (**б**) Калиевый канал "шейкерного" типа состоит из четырех субъединиц, уложенных подобно бочарным клепкам и благодаря такому расположению образующих пору. На выноске: субъединица в увеличенном виде; третичная структура белка содержит петлю поры — часть полипептидной цепи в форме шпильки, расположенной в плоскости мембраны. Петля поры является важнейшей частью фильтра, обеспечивающей избирательную проницаемость канала для K^+

В открытие поровой петли как селективного фильтра вместе с мушками внес важный вклад и ядовитый скорпион. В 1988 г. Крис Миллер, биолог из Университета Брандейса, и его студент Родерик Мак-Киннон наблюдали, что яд скорпиона блокирует калиевые каналы (и таким образом отравляет жертву) путем прочного связывания с одним сайтом внутри поры канала. Они использовали этот яд для точной идентификации фрагмента аминокислотной последовательности, образующего внутренние стенки и селективный фильтр канала (врезка 3.4). Мак-Киннон затем воссоздал пространственную атомную структуру калиевого канала. Это открытие в конце концов позволило понять физическую основу ионной селективности и принесло Мак-Киннону в 2003 г. Нобелевскую премию в области химии. В настоящее время хорошо известно, что мутации, затрагивающие всего одну аминокислоту в данном участке, могут вызывать тяжелые нарушения в работе нейрона.

Примером может служить линия мышей с названием *Вивер* (англ. — *Weaver*). Эти животные испытывают трудности с поддержанием позы и нормальным передвижением. Исследования выявили мутацию, затрагивающую единственную аминокислоту в петле поры калиевых каналов, которые расположены в особых нейронах мозжечка — области мозга, играющей важнейшую роль в координации движений. В результате этой мутации Na^+ получает возможность проходить через канал, как и K^+. Повышение натриевой проницаемости приводит к тому, что мембранный потенциал этих нейронов становится менее отрицательным, из-за чего нарушается их функция. (Как полагают, именно недостаточная величина мембранного потенциала этих нейронов является причиной их преждевременной гибели.) Открытия последних лет все больше подкрепляют предположение о том, что в основе многих наследственных неврологических нарушений человека, таких как некоторые формы эпилепсии, лежат мутации в определенных калиевых каналах.

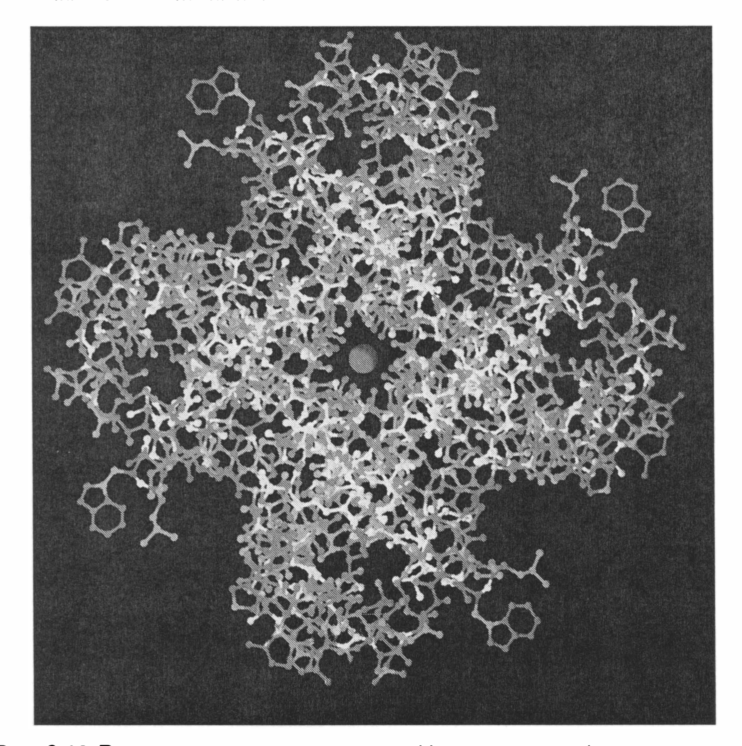


Рис. 3.18. **Вид поры калиевого канала.** Недавно расшифрованная атомная структура калий-селективных ионных каналов. На рисунке представлен вид на пору снаружи клетки; пространственная модель атомного строения. Красный шарик в центре — ион K^+. (*Источник:* Doyle et al., 1998)

Значение регуляции наружной концентрации калия

Поскольку мембрана нейрона в покое проницаема преимущественно для K^+, значение мембранного потенциала близко к E_K. Другим следствием высокой проницаемости для K^+ является то, что мембранный потенциал оказывается чрезвычайно чувствительным к концентрации внеклеточного калия. Эта взаимосвязь показана на рис. 3.19. Десятикратное повышение концентрации K^+ снаружи клетки, $[K^+]_o$, с 5 до 50 ммоль, приведет к изменению мембранного потенциала с –65 до –17 мВ. Изменение мембранного потенциала с его обычного значения в покое (–65 мВ) до меньшего значения называется **деполяризацией** мембраны. Следовательно, *повышение внеклеточного калия деполяризует нейроны.*

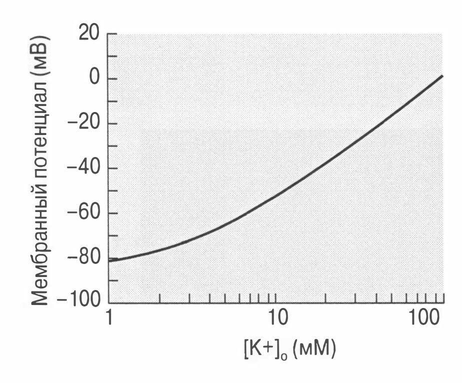


Рис. 3.19. **Зависимость мембранного потенциала от наружной концентрации калия.** Поскольку мембрана нейрона в покое проницаема преимущественно для K^+, десятикратное повышение $[K^+]_o$ с 5 до 50 ммоль приведет к деполяризации мембраны на 48 мВ. Данная зависимость рассчитана с помощью уравнения Гольдмана (см. врезку 3.3)

Чувствительность мембранного потенциала к $[K^+]_o$ привела к тому, что в ходе эволюции были выработаны механизмы жесткой регуляции концентрации внеклеточного калия в мозге. Одним из них является **гематоэнцефалический барьер** – свойство стенок капилляров мозга ограничивать поступление калия (и других веществ из крови) во внеклеточную жидкость мозга.

Глия, особенно астроциты, также обладает эффективными механизмами захватывать внеклеточный K^+, если его концентрация повышается, что происходит во время периодов высокой активности нейронов. Вы помните, что астроциты заполняют бóльшую часть пространства между нейронами в мозге. В мембране астроцитов имеются калиевые насосы, благодаря которым K^+ накапливается в цитозоле, а также калиевые каналы. Когда $[K^+]_o$ возрастает, K^+ поступает в астроциты по калиевым каналам, вызывая деполяризацию их мембраны. Поступление K^+ приводит к повышению внутриклеточной концентрации калия, $[K^+]_i$, которая, как полагают, рассеивается по большому объему сети, образуемой отростками астроцитов. Такой механизм регуляции $[K^+]_o$ астроцитами получил название *пространственная буферизация ионов калия* (рис. 3.20).



Врезка 3.4. **Дорогой открытий**

В ионном канале — на ощупь

автор: Крис Миллер

Путь к научному открытию всегда напоминал мне детскую игру. На первом этапе всех исследований, в которых я когда-либо принимал участие, мною всегда двигало чисто детское удовольствие от первого знакомства с новой проблемой. Только позднее начинался мучительный поиск, требовавший основательной подготовки и напряженного труда для того, чтобы приступить к решению задачи — а иногда и полностью разгадать какую-либо из загадок природы. В той “песочнице”, в которой я играю в течение последних 40 лет, лежат мои самые любимые игрушки — ионные каналы. Это пронизывающие мембрану белковые молекулы, которые буквально *создают* электрические сигналы нейронов, вдыхая жизнь в нервную систему. Если мозг — это компьютер (аналогия броская, но неточная), то ионные каналы — его транзисторы. Повинуясь биологическим стимулам, эти крошечные белковые поры образуют пути для диффузии таких ионов, как Na^+, K^+, Ca^{2+}, H^+ и Cl^-, которые, перенося электрический заряд через мембрану, обеспечивают генерацию, распространение и регуляцию сигналов, в основе которых лежат потенциалы клеток. Много лет назад в экспериментах, первоначально посвященных совсем другому субъекту — Ca^+-активируемому ферменту, я неожиданно наткнулся на K^+-канал. Я влюбился в эти белковые образования, и эта любовь стала только сильнее за годы моей работы в удивительном мире электрофизиологии с его обитателями — множеством различных белков ионных каналов.

Студенческий курс физики и последующая работа учителем математики в старших классах дали мне возможность в 1970-е гг. закончить вуз, аспирантуру и получить собственную лабораторию в Университете Брандейса без формальной подготовки (и с весьма малыми познаниями) в области нейробиологии и электрофизиологии. Постепенно осваивая эти области с помощью книг, впитывая любую информацию, которую можно было получить в моем окружении, я увлекся вопросом: как ионные каналы, воспринимаемые в то время только как белки, вырабатывают биоэлектричество. В то же время меня все больше начинала пугать сложность устройства живых клеток и неоднозначность объяснений молекулярной основы результатов экспериментов на клеточных мембранах. Такое сочетание увлеченности и страха привели меня к упрощенным “искусственным мембранам”, разработанным Полом Мюллером в 1960-х гг., которые давали возможность регистрировать электрическую активность ионных каналов, выделенных из их сложного клеточного окружения. Я разработал метод встраивания одиночной молекулы канала из возбудимой клетки в эти мембраны с управляемым химическим составом и использовал его для регистрации одиночных K^+-каналов. Это было в то время, когда передовые нейробиологи начинали наблюдать за функцией одиночных каналов в нативных возбудимых мембранах с помощью новых тогда методов фиксации потенциала. Сознаюсь, что мои ранние эксперименты по разработке метода были настоящей игрой. Наблюдать в реальном времени за электрической пляской отдельных белковых молекул, иметь возможность

управлять ими было и остается для меня неописуемым удовольствием, и неважно, какую роль эти каналы играют в клетке.

Постепенно эта игра привела меня к интереснейшим проблемам, которые можно было попытаться решить с помощью такого редукционистского подхода. В середине 1980-х гг. в моей лаборатории работали необыкновенно талантливые молодые сотрудники, в том числе Гарри Йеллен, Род Мак-Киннон, Жак Нейтон, которые бились над проблемой удивительной ионной избирательности различных K^+-каналов. Как они различают такие похожие ионы, как K^+ и Na^+? Что происходит, когда нейроны хотят генерировать потенциалы действия, а мы — думаем, чувствуем, двигаемся? Зайдя в тупик с бесцельными экспериментами с природными нейротоксинами, мы взяли пептид яда скорпиона, способный блокировать K^+-каналы, и воспользовались возможностью исследования одиночных каналов, показав, что этот токсин закупоривает, словно пробка бутылку, K^+-селективную пору этих белков (рис. А). В 1988 г. Род взял наш белок токсина в лабораторию в Колд-Спринг-Харбор, куда он отправился изучать методы экспрессии ионных каналов с помощью рекомбинантных ДНК. Там он сделал главное открытие: этот токсин способен также блокировать *Шейкер*, первый K^+-канал, которым можно было манипулировать с помощью методов генетики, клонированный годом ранее в лаборатории Лили и Ю-Нунь Джан. Это случайное открытие позволило нам, добившись определенных мутаций, локализовать тот участок в аминокислотной последовательности канала, который образует вход снаружи в K^+-селективную пору. Этот результат был немедленно с успехом применен к целому семейству потенциал-зависимых K^+, Na^+ и Ca^{2+}-каналов. Спустя несколько лет Род и Гарри, ставшие уже самостоятельными исследователями, сосредоточились на изучении этих последовательностей, чтобы найти в них участки, отвечающие за ионную селективность. Это позволило Роду через 7 лет первым создать рентгеноструктурную модель K^+-канала и положить начало новой, “структурной”, эре в изучении ионных каналов.

Вспоминая свою борьбу с ионными каналами, я понимаю, что самую большую радость я испытывал, наблюдая за этим новым и неожиданным примером красоты и логики мира природы. Это ощущение описывал великий физик-теоретик Ричард Фейнман, который в своем ответе на стихотворение У. Х. Одена,

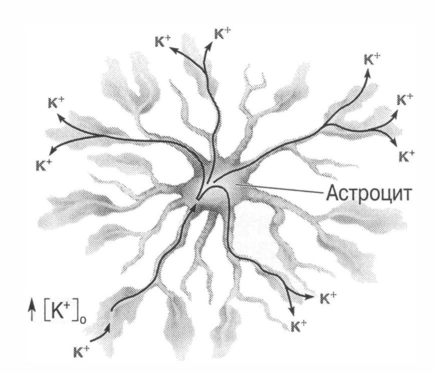


***Рис. 3.20.* Пространственная буферизация ионов калия астроцитами.** Когда в результате активности нейронов в том или ином участке мозга происходит увеличение $[K^+]_o$, K^+ поступает в астроциты по мембранным каналам. Разветвленная сеть отростков астроцитов помогает рассеять K^+ по большому объему

в котором мотивы ученых представлены сугубо утилитарными, твердо доказывал, что исследователями, как и поэтами, движут главным образом эстетические мотивы: "Мы ищем знание, поэтому способны любить природу много больше".

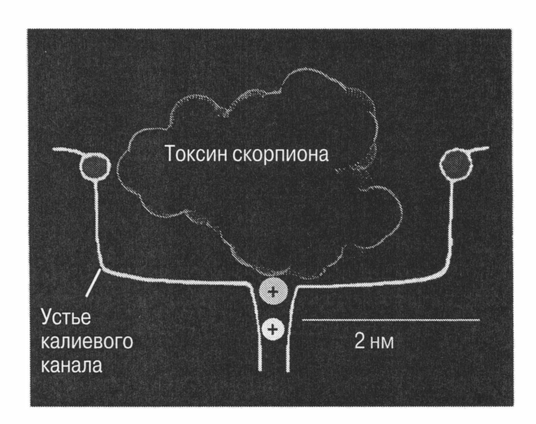
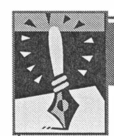


Рис. А. Наружное отверстие K^+-канала с прикрепившимся к нему токсином скорпиона, визуализированное в "доструктурную" эру по косвенным данным, полученным при использовании в качестве зонда токсинов известной структуры. Точки взаимодействия: место контакта токсина с молекулой канала (синие кружки), играющий наиболее важную роль остаток лизина в молекуле токсина, проникающий в просвет поры (голубой кружок с плюсом (+)), ион K^+, смещенный вниз по поре вследствие связывания токсина с молекулой канала (желтый кружок с плюсом (+)). Масштаб представлен желтым отрезком, соответствующим 2 нм. (*Источник:* адаптировано из Goldstein et al. 1994. Neuron 12:1377–1388)

Важно понимать, что не все возбудимые клетки имеют защиту от повышения концентрации калия. Например, мышечные клетки не имеют аналогов гематоэнцефалического барьера или глиальной буферизации. Это значит, что, хотя мозг относительно защищен, повышение содержания $[K^+]$ в крови все равно может иметь серьезные физиологические последствия для организма (врезка 3.5).



Врезка 3.5. Это интересно

Смертельный укол

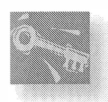
4 июня 1990 г. врач Джек Кеворкян шокировал медицинскую общественность тем, что оказал помощь в самоубийстве Джанет Адкинс. У Адкинс, 54-летней замужней матери троих детей, была диагностирована болезнь Альцгеймера — прогрессирующее заболевание мозга, которое всегда приводит к старческому слабоумию и смерти. Миссис Адкинс была членом Общества "Хемлок", отстаивавшего право на эвтаназию как альтернативу смерти от неизлечимого заболевания. Доктор Кеворкян согласился помочь миссис Адкинс покончить с жизнью. В заднем отделении грузового микроавтобуса "Фольксваген" 1968 г. выпуска, находившегося в кемпинге около города Окленда, штат Мичиган, она была подключена к капельнице с безвредным солевым раствором. Выбирая смерть, миссис Адкинс переключила систему на раствор наркотического вещества, за которым автоматически следовал раствор хлорида калия. Наркотическое вещество привело миссис Адкинс в бессознательное состояние путем угнетения активности нейронов области мозга, называемой *ретикулярной формацией*. После этого вливание KCl вызвало остановку сердца и смерть. Причина остановки сердца становится понятной, если вспомнить ионные основы мембранного потенциала покоя.

Вспомните, что для нормальной работы возбудимых клеток (в том числе клеток сердечной мышцы) требуется, чтобы на их мембранах в отсутствие генерации импульсов поддерживался необходимый потенциал покоя. Отрицательное значение потенциала покоя является результатом избирательной проницаемости для ионов K^+, вместе с работой метаболических насосов, закачивающих калий в клетку. Однако, как показано на рис. 3.19, мембранный потенциал очень чувствителен к изменениям внеклеточной концентрации калия. Десятикратное повышение внеклеточного K^+ приводит к тяжелому снижению потенциала покоя. Несмотря на то что нейроны в мозге до некоторой степени защищены от больших изменений $[K^+]_o$, другие клетки организма, например мышечные клетки, не имеют подобной защиты. В отсутствие отрицательного потенциала покоя клетки сердечной мышцы больше не способны генерировать импульсы, вызывающие сокращение, и сердце сразу же перестает биться. Поэтому внутривенное введение хлорида калия смертельно.

РЕЗЮМЕ

Мы рассмотрели мембранный потенциал покоя. Благодаря работе натрий-калиевого насоса создается и поддерживается существенный градиент концентрации K^+ через мембрану. Мембрана нейрона в покое обладает высокой проницаемостью для K^+ благодаря наличию в ней калиевых каналов. В результате выхода K^+ через мембрану по концентрационному градиенту наружу, внутренняя сторона мембраны становится заряженной отрицательно.

Разность электрических потенциалов на мембране можно себе представить как батарею, заряд которой поддерживается работой ионных насосов. В следующей главе мы увидим, как эта батарея обеспечивает работу мозга.



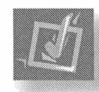
Ключевые термины

Вступление
потенциал действия
возбудимая мембрана
мембранный потенциал покоя

Химический состав компонентов
ион
катион
анион
фосфолипидный бислой
пептидная связь
полипептид
ионный канал
ионная селективность
воротный механизм
ионный насос

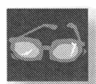
Движение ионов
диффузия
градиент концентрации
электрический ток
электрический потенциал
напряжение
электрическая проводимость
электрическое сопротивление
закон Ома

Ионные основы мембранного потенциала покоя
мембранный потенциал
микроэлектрод
равновесный потенциал иона (равновесный потенциал)
электродвижущая сила
уравнение Нернста
натрий-калиевый насос
кальциевый насос
уравнение Гольдмана
деполяризация
гематоэнцефалический барьер



Вопросы для самопроверки

1. Какие две функции выполняют белки в мембране нейронов для создания и поддержания мембранного потенциала покоя?
2. С какой стороны мембраны нейронов более многочисленны ионы Na^+?
3. Если значение потенциала на мембране равно значению равновесного потенциала калия, в каком направлении (наружу или внутрь) происходит суммарное движение ионов калия?
4. Концентрация K^+ значительно выше внутри клетки, чем снаружи. Почему же тогда мембранный потенциал покоя имеет отрицательное значение?
5. Если лишить мозг кислорода, митохондрии в нейронах перестанут синтезировать АТФ. Как это скажется на мембранном потенциале? Почему?



Дополнительная литература

1. Hille B. 2001. Ionic Channels of Excitable Membranes, 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.
2. MacKinnon R. 2003. Potassium channels. Federation of European Biochemical Societies Letters 555:62–65.
3. Nicholls J, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat D. 2011. From Neuron to Brain, 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
4. Somjen GG. 2004. Ions in the Brain: Normal Function, Seizures, and Stroke. New York: Oxford University Press.

ГЛАВА 4

Потенциал действия

В этой главе...

ВВЕДЕНИЕ

Перейдем к потенциалу действия – типу сигнала, передающего информацию в нервной системе на расстояние. В главе 3 мы видели, что внутренняя поверхность мембраны нейрона в покое заряжена отрицательно по отношению к наружной. Потенциал действия представляет собой быстрое обращение данного состояния, при котором внутренняя поверхность мембраны становится заряженной положительно по отношению к наружной. Потенциал действия также часто называют *спайком*, *нервным импульсом* или *разрядом*.

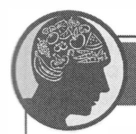
Потенциалы действия, возникающие на каком-либо участке мембраны, всегда одинаковы по амплитуде и длительности и не уменьшаются (не затухают) по мере своего продвижения по аксону. Всегда следует иметь в виду главное: *частота* и *характер* (англ. *pattern*) потенциалов действия образуют код, при помощи которого нейроны передают информацию из одного места в другое. В этой главе мы рассмотрим механизмы, отвечающие за возникновение потенциала действия и его проведение по мембране аксона.

СВОЙСТВА ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

Потенциалы действия в нервной системе самых разных животных – от кальмара до студента колледжа – обладают некоторыми общими свойствами. Рассмотрим некоторые из них. Как выглядит потенциал действия? Как он возникает? Как быстро нейрон может генерировать потенциалы действия?

Увеличение и уменьшение потенциала действия

В главе 3 мы видели, что мембранный потенциал V_m можно измерить путем введения микроэлектрода в клетку. Для измерения разности электрических потенциалов между кончиком этого внутриклеточного электрода и другим электродом, расположенным снаружи клетки, используется вольтметр. Когда мембрана нейрона находится в состоянии покоя, вольтметр показывает постоянную разность потенциалов, равную примерно –65 мВ. Однако во время потенциала действия мембранный потенциал на короткое время становится положительным. Поскольку это происходит очень быстро – в 100 раз быстрее, чем мы моргаем, – для изучения потенциалов действия приходится применять особый вид вольтметра – *осциллограф*. Осциллограф регистрирует изменение напряжения во времени (врезка 4.1).



Врезка 4.1. **На переднем крае науки**

Методы регистрации потенциала действия

Все методы изучения нервных импульсов можно разделить на две большие группы: внутриклеточные и внеклеточные (рис. А). Для *внутриклеточной регистрации* требуется проколоть нейрон или аксон микроэлектродом. Малый размер большинства нейронов делает этот метод очень сложным, из-за чего многие ранние работы по потенциалу действия были выполнены на нейронах беспозвоночных, размер которых в 50–100 раз больше, чем у млекопитающих. К счастью, благодаря последним техническим достижениям даже самые маленькие нейроны позвоночных стали доступны для методов внутриклеточного отведения, а это позволило подтвердить, что многое из полученного на беспозвоночных полностью применимо к человеку.

Задача такой внутриклеточной записи проста: измерить разность потенциалов между кончиком внутриклеточного электрода и другим электродом, расположенным в растворе, омывающем нейрон (электрически связанным с землей и потому называемым "землей"). Внутриклеточный электрод заполняют концентрированным солевым раствором (чаще всего KCl), обладающим высокой электропроводностью. Этот электрод подсоединяют к усилителю, который сравнивает потенциалы электрода и земли. Разность потенциалов отображается на осциллографе. В первых осциллографах луч, состоящий из потока электронов, пробегал слева направо по фосфоресцирующему экрану. Отклонение луча по вертикали показывало изменение напряжения. В современных осциллографах осуществляется цифровая запись напряжения во времени, однако принцип остается тем же. По сути, осциллограф — это усовершенствованный вольтметр, позволяющий регистрировать быстрые изменения напряжения (такие как потенциал действия).

Как мы увидим, в основе потенциала действия лежит последовательность движения различных ионов через мембрану нейрона. Эти электрические токи можно измерить, не прокалывая нейрон, а просто поместив электрод вблизи мембраны. Такой принцип лежит в основе *внеклеточной регистрации*. При этом мы также измеряем разность потенциалов между кончиком электрода и землей. Электрод в данном случае может представлять собой тонкий стеклянный капилляр, заполненный солевым раствором, но чаще это просто тонкая изолированная металлическая проволока. Обычно в отсутствие активности нейронов разность потенциалов между внеклеточным активным электродом и землей равна нулю. Однако когда к месту регистрации поступает потенциал действия, положительные заряды из области активного электрода устремляются внутрь нейрона. Затем, когда потенциал действия прошел, положительные заряды через мембрану возвращаются в область активного электрода. Таким образом, внеклеточный потенциал действия представляет собой кратковременное изменение разности потенциалов между активным электродом и землей. (Обратите внимание на различие масштаба изменений напряжения при внутри- и внеклеточной регистрации.) Такие изменения напряжения можно наблюдать на осциллографе, однако также их можно услышать, если подсоединить звуковые колонки к выходу

усилителя. При каждом импульсе возникает отчетливый щелчок. В этом случае регистрация импульсов активного в данный момент сенсорного (чувствительного) нервного волокна даст звуковую картину, напоминающую звук частых хлопков при поджаривании попкорна.

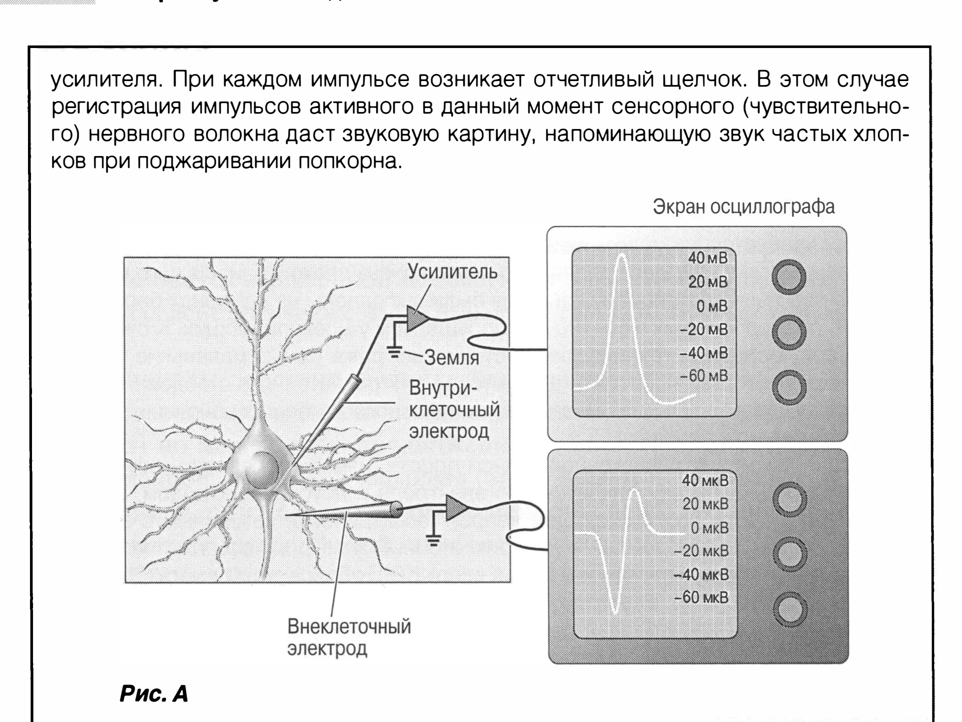


Рис. А

Потенциал действия в том виде, в каком он появляется на экране осциллографа, показан на рис. 4.1. Кривая представляет собой график изменения мембранного потенциала во времени. Обратите внимание, что в потенциале действия можно выделить несколько различных частей. Во время первой, **восходящей части (восходящей фазы)**, происходит быстрая деполяризация мембраны. Значение мембранного потенциала V_m изменяется до пиковой величины около 40 мВ. Та часть потенциала действия, во время которой внутренняя поверхность мембраны оказывается заряженной положительно по отношению к наружной, называется **овершутом**[1] (англ. *overshoot*). **Нисходящая часть** потенциала действия представляет собой быструю реполяризацию мембраны, в результате которой внутренняя поверхность мембраны оказывается заряженной еще более отрицательно, чем во время потенциала покоя. Этот последний участок нисходящей фазы называется **следовой гиперполяризацией** или **андершутом** (англ. *undershoot*). Наконец постепенно происходит восстановление потенциала покоя. Продолжительность потенциала действия от начала и до конца составляет около 2 миллисекунд (мс).

[1] Другое название – реверсия потенциала. – *Примеч. пер.*

Генерация потенциала действия

В главе 3 мы говорили, что укола кожи канцелярской кнопкой достаточно для возникновения потенциалов действия в сенсорном нервном волокне. Давайте посмотрим, как в данном случае возникает потенциал действия.

Чтобы при уколе стопы кнопкой возникло болевое ощущение, необходимо, чтобы в определенных нервных волокнах в коже начали генерироваться потенциалы действия. Мембрана этих волокон имеет разновидность воротных натриевых каналов, которые открываются при растяжении нерва. Происходит следующая цепочка событий: (1) кнопка прокалывает кожу, (2) мембрана нервных волокон в коже растягивается, (3) открываются каналы, способные пропускать Na^+. Поскольку градиент концентрации натрия большой, а внутренняя поверхность мембраны заряжена отрицательно, Na^+ поступает через мембрану по этим каналам. Вход Na^+ деполяризует мембрану, т.е. цитоплазматическая (внутренняя) поверхность мембраны становится менее отрицательно заряженной. Если эта деполяризация, называемая *генераторным потенциалом*, достигнет некоторого критического уровня, на мембране возникнет потенциал действия. Этот критический уровень деполяризации, которого необходимо достичь для возникновения потенциала действия, называется **порогом**. *Потенциал действия вызывается деполяризацией мембраны, достигающей порогового значения.*

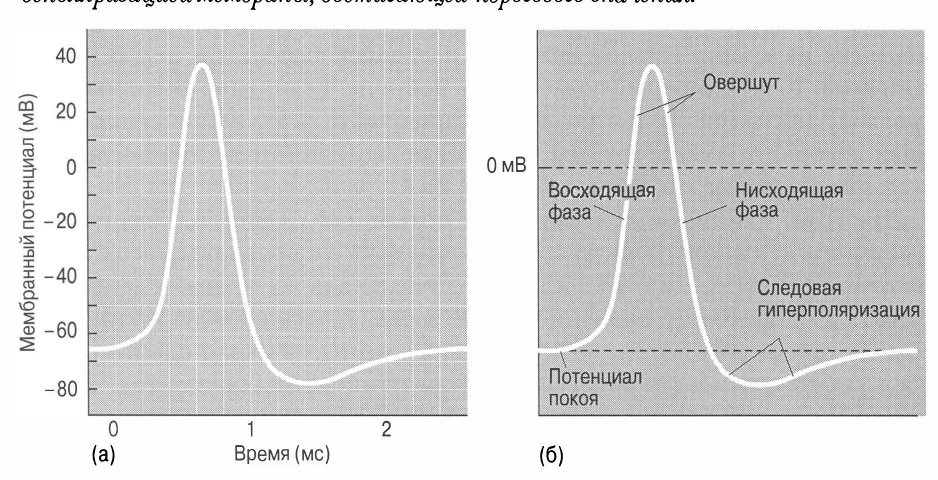


Рис 4.1. **Потенциал действия. (а)** Потенциал действия на экране осциллографа. **(б)** Стадии потенциала действия

Деполяризация, вызывающая потенциал действия, в разных нейронах возникает по-разному. В нашем примере деполяризацию вызывало поступление ионов Na^+ по специализированным ионным каналам, чувствитель-

ным к механическому растяжению мембраны. Во вставочных нейронах деполяризация вызывается входом ионов Na^+ по специализированным ионным каналам, чувствительным к нейромедиаторам, выделяемым другими нейронами. Кроме этих естественных способов, можно вызвать деполяризацию нейронов, прикладывая электрический ток с помощью микроэлектрода. Именно таким путем обычно изучают потенциал действия различных клеток в лабораторных условиях. Генерация потенциала действия чем-то напоминает фотографирование с помощью старых фотоаппаратов, в которых для получения снимка приходится нажимать кнопку спуска затвора. Нажатие кнопки ничего не дает до тех пор, пока его сила не достигнет определенного порогового значения. Как только это произошло, раздается щелчок открытия шторки, и вот уже один кадр пленки экспонирован. Точно так же увеличение деполяризации нейрона не оказывает эффекта, пока не достигнет порога, после чего раздается другой "щелчок" — возникает потенциал действия. По этой причине говорят, что потенциал действия подчиняется принципу "всё или ничего".

Генерация серии потенциалов действия

Только что мы сравнивали генерацию потенциала действия с фотографированием с помощью нажатия кнопки спуска затвора в аппарате. А что если у нас высококачественная фотокамера — из тех, которыми пользуются при съемке показов одежды или спортивных состязаний? Длительное нажатие на кнопку в таком аппарате позволяет выполнить целую серию снимков. То же самое наблюдается и в нейроне. Если, например, мы с помощью нашего микроэлектрода будем пропускать через нейрон непрерывный деполяризующий ток, мы получим не один, а множество последовательных потенциалов действия (рис. 4.2).

Частота, с которой генерируются потенциалы действия, зависит от величины деполяризующего постоянного тока. Если подаваемого с помощью микроэлектрода тока достаточно только для того, чтобы деполяризовать до порогового значения, но не выше, то можно обнаружить, что клетка генерирует потенциалы действия с частотой около одного разряда в секунду, или один герц (1 Гц). Если немного увеличить ток, то мы увидим, что частота образования потенциалов действия возрастает, достигая, скажем, 50 импульсов в секунду (50 Гц). Таким образом, *частота импульсов* отражает величину деполяризующего тока. Это один из способов кодирования силы действующего раздражителя в нервной системе (рис. 4.3).

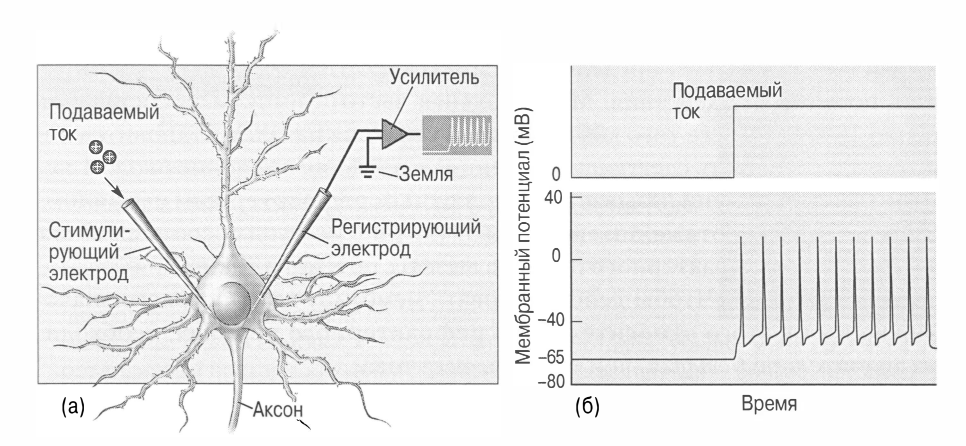


Рис. 4.2. **Результат подачи положительного заряда к внутренней стороне мембраны нейрона. (а)** Аксонный холмик проколот двумя электродами, один из которых предназначен для измерения мембранного потенциала относительно земли, а другой — для стимуляции нейрона электрическим током. (**б**) Когда на мембрану нейрона подают электрический ток (верхняя запись), деполяризация мембраны оказывается достаточной для генерации серии потенциалов действия (нижняя запись)

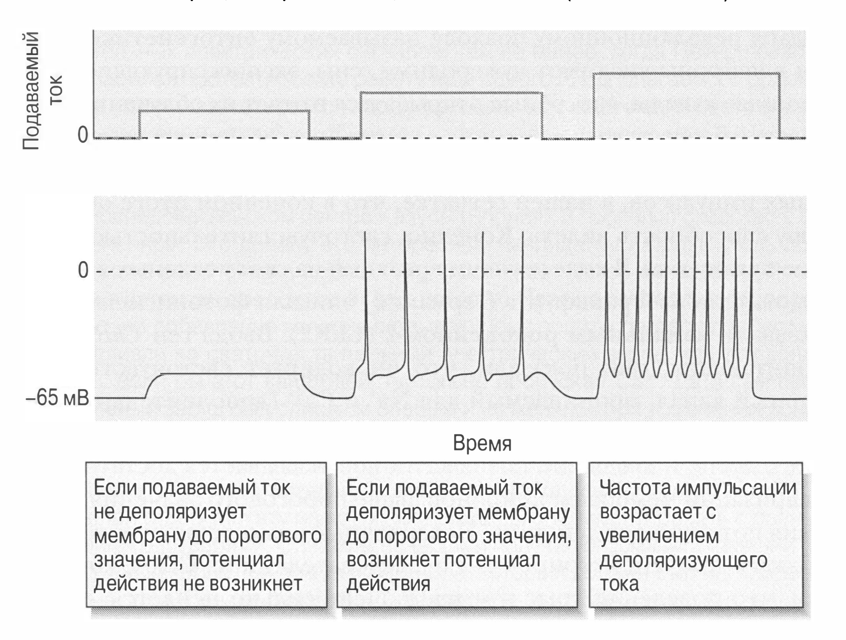


Рис. 4.3. **Зависимость частоты генерации потенциалов действия от уровня деполяризации**

Однако хоть частота импульсов с увеличением деполяризующего тока и возрастает, существует предел частоты, с которой нейрон может генерировать потенциалы действия. Максимальная частота импульсов составляет около 1000 Гц. После того как потенциал действия начался, становится невозможным вызвать следующий потенциал действия в течение около 1 мс. Этот период времени называется **абсолютным рефрактерным периодом**. Кроме того, на протяжении еще нескольких миллисекунд после окончания абсолютного рефрактерного периода вызвать потенциал действия трудно, хотя и возможно. Чтобы деполяризовать мембрану до порогового значения во время этого **относительного рефрактерного периода**, необходима значительно бóльшая, чем обычно, сила тока.

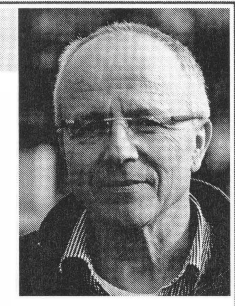
Оптогенетика: световая регуляция нейронной активности

Как мы уже сказали, потенциал действия вызывается деполяризацией мембраны, превосходящей пороговое значение, как происходит в естественных условиях в нейронах при открытии ионных каналов, пропускающих через мембрану ионы Na^+. Для искусственной регуляции частоты импульсации нейронов исследователи традиционно прикладывали к ним электрический ток с помощью микроэлектрода. Это ограничение было недавно преодолено благодаря революционному подходу, называемому **оптогенетикой**, при котором в нейроны внедряют чужеродные гены, экспрессирующие мембранные ионные каналы, способные открываться в ответ на облучение светом.

Позже мы еще поговорим о том, каким образом энергия света поглощается белками, называемыми фотопигментами, с последующей генерацией нервных импульсов, в нашей сетчатке, что в конечном итоге обеспечивает нашу способность видеть. Конечно, светочувствительностью обладают многие организмы. В ходе изучения реакций на свет у зеленых водорослей исследователи из Франкфурта (Германия) описали фотопигмент, который они назвали **канальным родопсином-2 (ChR2)**. Вводя ген *ChR2* в клетки млекопитающих, они показали, что он кодирует светочувствительный катионный канал, проницаемый для Na^+ и Ca^{2+} (дополнительную информацию см. во врезке 4.2). Этот канал быстро открывается под влиянием голубого света, и входящий поток катионов оказывается достаточным для деполяризации мембраны нейронов выше порогового значения и возникновения потенциалов действия. Невероятные возможности оптогенетики были затем продемонстрированы исследователями из США, которые показали, что поведение крыс и мышей очень сильно меняется, если освещать голубым светом нейроны, в которые был введен ген *ChR2* (рис. 4.4). Затем арсенал оптогенетики пополнился галородопсином — белком, полученным от одноклеточных микроорганизмов, который способен ингибировать нейроны в ответ на желтый свет.



Врезка 4.2. Дорогой открытий



Открытие канальных родопсинов

Автор: Георг Нагель

Когда в 1992 г. после аспирантуры в университетах Йеля и Рокфеллера я вернулся в Институт биофизики им. Макса Планка, что во Франкфурте, Германия, меня интересовали в первую очередь механизмы, с помощью которых устанавливаются градиенты ионов по разные стороны клеточной мембраны. Эрнст Бамберг, руководитель моего отдела, убедил меня протестировать новый подход в изучении бактериальных родопсинов — белков, которые, поглощая свет, переносят ионы через мембраны. Мы экспрессировали ген бактериородопсина в икринках (ооцитах) лягушки и с помощью микроэлектродов измеряли индуцированный светом электрический ток. В 1995 г. мы показали, что облучение бактериородопсина запускает протонный (H^+) насос в мембране ооцитов. С помощью этой новой методики мы в 1996 г. приступили к изучению светочувствительного хлорного насоса галородопсина.

Также от Петера Хегеманна из Университета Ренгсбурга мы получили ДНК для хламиопсина-1 и -2, которые предположительно были фоторецепторными белками зеленой водоросли *Chlamydomonas reinhardtii*. К сожалению, подобно всем остальным лабораториям, получавшим эту ДНК, мы не обнаружили никаких светочувствительных электрических сигналов. Тем не менее, когда Петер позвонил мне, я согласился протестировать работу еще одного предполагаемого родопсина из *Chlamydomonas*, который он характеризовал как “настоящий светочувствительный кальциевый канал” и собирался назвать хламиродопсином-3. Несмотря на то что новый белок еще не был выделен в чистом виде, этот “хламиопсин-3” уже числился в банке данных последовательностей ДНК *Chlamydomonas*, полученных в исследовательском центре Казусы (Япония), и проявлял сходство с бактериородопсином. Это делало его интересным кандидатом на роль столь долго отыскиваемого родопсина в клетке *Chlamydomonas*. Петер заказал из Японии эту ДНК, а я затем экспрессировал ее в ооцитах. Первые эксперименты разочаровали нас: ни добавление кальция к омывающему ооциты раствору, ни его удаление не влияли на светочувствительный электрический заряд, как это должно было быть, если бы этот канал действительно пропускал Ca^{2+}. Да и сам светочувствительный заряд был слишком слабым и не менялся при изменении ионных концентраций в омывающем растворе.

Поскольку я по-прежнему верил в существование ионного канала с непосредственным светочувствительным воротным механизмом (большинство исследователей отвергали эту идею), я продолжал экспериментировать с разными омывающими растворами. Однажды вечером я получил огромный входящий светоактивируемый заряд при помощи раствора, который должен был ингибировать кальциевые токи. Однако оказалось, что раствор, который я взял, был недостаточно забуферен; он оказался слишком кислым, содержащим слишком много ионов H^+! Но это было огромной удачей, поскольку теперь у меня было доказательство светочувствительной входящей проводимости для H^+. Далее, закисляя ооцит (т.е. делая концентрацию H^+ внутри ооцита выше, чем снаружи), я увидел,

что могу надежно вызывать также и выходящие светочувствительные токи. Вскоре стало ясно, что в случае с хламиродопсином-3 мы имеем протонный *канал* со светочувствительным воротным механизмом. Поэтому я предложил моим коллегам Петеру Хегеманну и Эрнсту Бамбергу назвать этот новый белок канальным родопсином-1. Последующие эксперименты выявили, что через канальный родопсин-1 могут проникать также и другие одновалентные катионы. Малая величина светочувствительных токов, которые мы наблюдали в самом начале, были связаны, как мы теперь знаем, со слабой экспрессией канального родопсина-1 в ооцитах.

Воодушевленные таким открытием, мы подготовили рукопись (опубликована в 2002 г.) и подали заявку на патент. В ней описывалось применение ионных каналов со светочувствительным воротным механизмом для неинвазивных манипуляций с клетками и даже с живыми организмами. Затем я изучил канальный родопсин-2 (близкородственный канальному родопсину-1) — и ситуация намного упростилась, поскольку светочувствительные токи теперь были большими и их было легко анализировать. Канальный родопсин-2 (chop2), природная форма которого состоит из 737 аминокислот, можно укоротить до 310 аминокислот и присоединить к желтому флуоресцентному белку (ЖФБ) для того, чтобы визуализировать экспрессию белка. После того как в 2003 г. мы опубликовали данные о преимуществах chop2, нам стали поступать заказы на эту ДНК, а сами мы стали искать сотрудничества с нейробиологами. Одной из наших первых "жертв" стал Александер Готшальк из соседнего Франкфуртского университета — он занимался маленьким прозрачным круглым червем *Caenorhabditis elegans (C. elegans)*. К сожалению, я допустил ошибку при приготовлении ДНК, так что эти черви, хотя и оказались красиво помеченными YFP, никак не реагировали на свет. Когда я обнаружил ошибку и ввел chop2-YFP в мышечные клетки *C. elegans*, мы были поражены, с какой легкостью можно было вызывать сокращение у этих маленьких червей с помощью простого облучения их синим светом. Примерно в это же время (апрель 2004 г.) с просьбой о такой ДНК и консультации по работе с ней на условиях сотрудничества ко мне обратился Карл Дайссерот из Стэнфордского университета, на что я с удовольствием согласился. Карл быстро продемонстрировал большие возможности канального родопсина-2 в нейронах млекопитающих. Его потрясающая работа с Эдом Бойденом и Фень Жань привлекла огромное внимание, что обещало большое количество заказов на эту ДНК с целью экспрессировать этот белок в мозге. Только тогда многим коллегам в Европе стало понятно, что канальные родопсины были впервые описаны во Франкфурте!

Этот успех и легкость использования канального родопсина-2 натолкнули Карла и Александера на мысль: а нет ли других родопсинов, которые можно было бы использовать для *угнетения* активности нейронов? Мы рассказали им о бактериородопсине и галородопсине — светочувствительных насосах, экспортирующих протоны и импортирующих анионы хлора соответственно. Оба насоса делают внутреннюю поверхность клеточной мембраны еще более отрицательно заряженной, т.е. вызывают светочувствительную гиперполяризацию. Мы посоветовали в качестве агента светочувствительной гиперполяризации галородопсин из микроорганизма *Natronomonas pharaonis*. У нас было преимущество благодаря нашим наработкам из 1996 г.: мы знали, что галородопсин обладает высокой

аффинностью к анионам хлора и что он стабильно экспрессируется в клетках животных.

Как оказалось, световой активации хлорного насоса галородопсина было достаточно как для ингибирования импульсации в нейронах млекопитающих, так и для ингибирования мышечного сокращения у нематоды *C. elegans*. Самое смешное, что эти нейробиологические эксперименты с галородопсином (и аналогичные с бактериородопсином) можно было сделать несколькими годами раньше, однако на их использование смогло повлиять только открытие и применение канального родопсина-2, ставшего основой новой области, которая сейчас называется *оптогенетикой*. Теперь эти инструменты используют многие нейробиологи, а некоторые группы, включая и нашу, продолжают работать над улучшением и обогащением существующего арсенала оптогенетики.

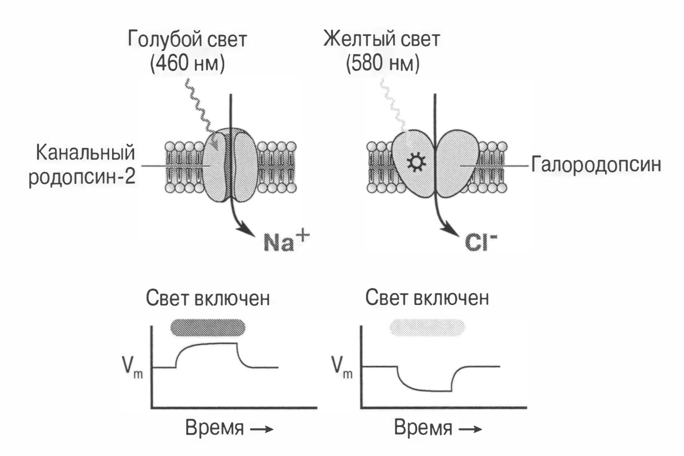


Рис. А. **Схематическое изображение канального родопсина-2 и галородопсина в плазматической мембране. Ниже показано влияние голубого и желтого света на мембранный потенциал, который опосредован канальным родопсином-2 и галородопсином соответственно**

Литература

Nagel G, Szellas T, Huhn W, Kateriya S, Adeishvili N, Berthold P, Ollig D, Hegemann P, Bamberg E. 2003. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* 100:13940–13945.

Понимание поведения, разумеется, невозможно без понимания механизмов возникновения потенциала действия и его проведения в нервной системе. Сейчас мы рассмотрим, как движение ионов через специализированные ионные каналы нейрона формирует основу нервного сигнала с его интересными свойствами.

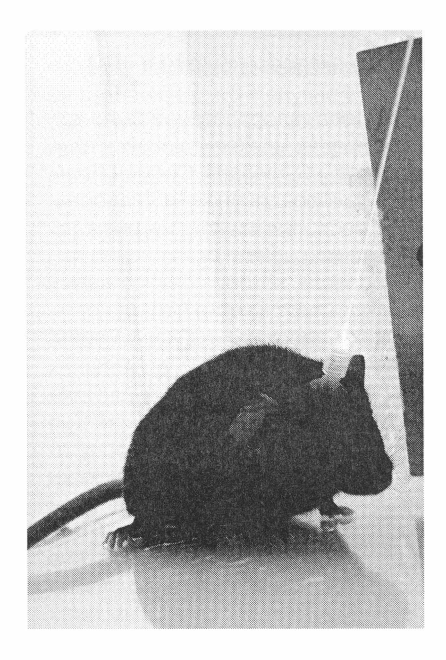


***Рис. 4.4.* Управление активностью нервной системы мыши с помощью оптогенетики.** Ген, кодирующий канальный родопсин-2, был с помощью вируса введен в нейроны мозга мыши. Частотой импульсов этих нейронов теперь можно управлять при помощи голубого света, поступающего по оптическому волокну. (С любезного разрешения Dr. Ed Boyden, Massachusetts Institute of Technology)

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ В ТЕОРИИ

Потенциал действия представляет собой быстрое перераспределение электрических зарядов через мембрану. *Деполяризация клеточной мембраны во время потенциала действия вызывается входящим током ионов натрия, а реполяризация вызывается выходящим током ионов калия.* Давайте же воспользуемся некоторыми концепциями, полученными в главе 3, чтобы понять, каким образом ионы проходят через мембрану и как это перемещение ионов влияет на мембранный потенциал.

Токи и проводимость мембраны

Рассмотрим некий гипотетический нейрон, изображенный на рис. 4.5. В мембране этой клетки имеется три типа белковых молекул: натрий-калиевые насосы, калиевые каналы и натриевые каналы. Насосы работают постоянно, устанавливая и поддерживая концентрационные градиенты. Как и во всех предыдущих примерах, предположим, что концентрация K^+ внутри клетки в 20 раз выше, чем снаружи, а концентрация Na^+ снаружи в 10 раз выше, чем внутри. В соответствии с уравнением Нернста, при 37 °C $E_K = -80$ мВ, а $E_{Na} = 62$ мВ. На примере этой клетки рассмотрим факторы, управляющие движением ионов через мембрану.

Начнем с допущения, что и калиевые и натриевые каналы закрыты и что мембранный потенциал V_m равен 0 мВ (рис. 4.5, *а*). Теперь откроем только калиевые каналы (рис. 4.5, *б*). Как мы узнали из главы 3, возникший ток K^+ из клетки по градиенту концентрации будет продолжаться до тех пор, пока внутренняя поверхность мембраны не станет заряженной отрицательно, а V_m не сравняется с E_K (рис. 4.5, *в*). Здесь мы должны рассмотреть движение ионов K^+, благодаря которому мембранный потенциал изменяется от 0 мВ до –80 мВ. Рассмотрим следующие три момента.

1. Суммарное движение K^+ через мембрану представляет собой электрический ток. Этот ток мы можем обозначить как I_K.
2. Количество открытых калиевых каналов пропорционально электрической проводимости. Эту проводимость мы можем обозначить как g_K.
3. Калиевый ток через мембрану I_K будет продолжаться только до тех пор, пока $V_m \neq E_K$. Движущая сила для K^+ определяется как разность между фактическим мембранным потенциалом и равновесным потенциалом, которая может быть записана как $V_m - E_K$.

Соотношение между движущей силой ионов, ионной проводимостью и силой ионного тока простое и выражается следующим образом:

$$I_K = g_K (V_m - E_K).$$

В более обобщенном случае оно записывается так:

$$I_{ион} = g_{ион} (V_m +- E_{ион}).$$

Если эти выражения понятны, то это потому, что они представляют собой одну из форм записей закона Ома, I = gV, который мы рассматривали в главе 3.

Теперь давайте посмотрим на наш пример с другой стороны. Первоначально мы начали с того, что V_m = 0 мВ и мембрана непроницаема для ионов (см. рис. 4.5, *а*). Движущая сила для K^+ велика, поскольку $V_m \neq E_K$; фактически $(V_m - E_K)$ = 80 мВ. Однако, поскольку мембрана непроницаема для K^+, калиевая проводимость g_K равна нулю. Следовательно, $I_K = 0$. Калиевый ток возникнет, только когда откроются калиевые каналы, т.е. при $g_K > 0$. Теперь выходящий ток K^+ будет продолжаться до тех пор, пока мембранный потенциал будет отличаться от равновесного потенциала калия (см. рис. 4.5, *б*). Обратите внимание: направление тока таково, что V_m стремится к E_K. Когда $V_m = E_K$, мембрана находится в состоянии равновесия, и суммарный ток будет отсутствовать. В этих условиях, несмотря существование большой калиевой проводимости g_K, движущая сила для ионов K^+ отсутствует (рис. 4.5, *в*).

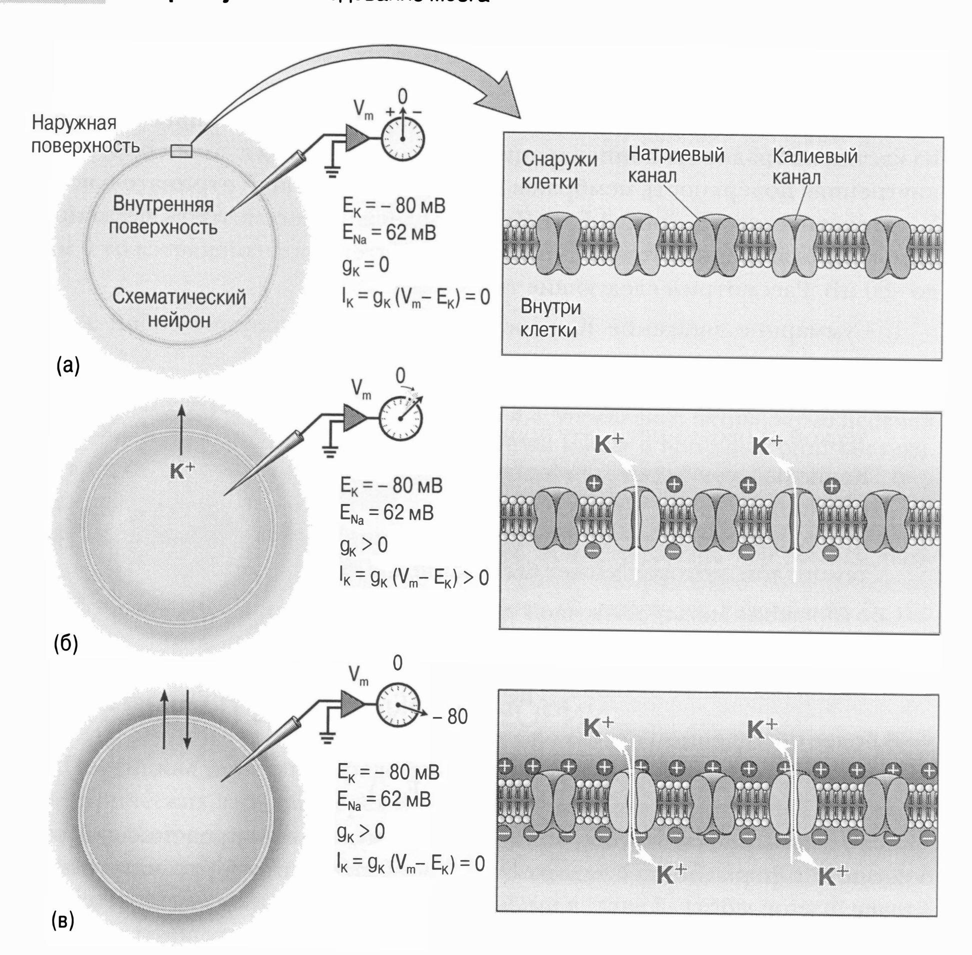


Рис. 4.5. **Мембранные токи и проводимости.** Изображен некий идеальный нейрон с натрий-калиевыми насосами (не показаны), калиевыми и натриевыми каналами. Насосы создают концентрационные градиенты ионов таким образом, что K^+ больше внутри клетки, а Na^+ — снаружи. (**а**) Начнем с допущения, что все каналы закрыты и что мембранный потенциал равен 0 мВ. (**б**) Теперь откроем калиевые каналы, и возникнет ток K^+ из клетки. Это перемещение K^+ представляет собой электрический ток I_K, который продолжается до тех пор, пока проводимость мембраны для K^+ g_K будет больше нуля, а мембранный потенциал не равен равновесному потенциалу калия. (**в**) В состоянии равновесия суммарный калиевый заряд отсутствует, поскольку, хотя $g_K > 0$, мембранный потенциал равен E_K. В состоянии равновесия количество ионов K^+, входящих в клетку и выходящих из нее, одинаково

Детали потенциала действия

Вернемся к тому, чем мы закончили предыдущий раздел. Мембрана нашего идеального нейрона проницаема только для K^+, а $V_m = E_K = -80$ мВ. Что происходит с Na^+, концентрация которого выше снаружи клетки? Поскольку мембранный потенциал сильно отрицателен по отношению к равновесному потенциалу натрия, существует большая движущая сила для Na^+ ($[V_m - E_{Na}] = [-80$ мВ $- 62$ мВ$] = -142$ мВ). Тем не менее суммарного тока Na^+ не будет, пока мембрана остается непроницаемой для Na^+. Теперь откроем натриевые каналы и посмотрим, что произойдет с мембранным потенциалом.

В момент, когда мы изменили проницаемость мембраны для этого иона, g_{Na} становится высокой, а движущая сила, действующая на Na^+, как мы уже сказали выше, очень велика. Так мы получили то, что нужно для того, чтобы возник большой натриевый ток I_{Na} через мембрану. Na^+ движется через натриевые каналы мембраны в направлении, приближающем V_m к E_{Na}; в данном случае натриевый ток I_{Na} является входящим. Приняв, что мембрана в это время намного более проницаема для натрия, чем для калия, легко понять, что это поступление Na^+ будет деполяризовать мембрану нейрона до тех пор, пока V_m не достигнет значения E_{Na}, т.е. 62 мВ.

И вот здесь происходит одна примечательная вещь. Простым переключением преимущественной мембранной проницаемости с K^+ на Na^+ мы сумели добиться быстрой реверсии мембранного потенциала. Теоретически восходящая фаза потенциала действия объясняется открытием натриевых каналов в ответ на деполяризацию мембраны выше порогового значения. Это обеспечивает поступление Na^+ в нейрон, приводящее к обширной деполяризации до достижения мембранным потенциалом значения E_{Na}.

А как объяснить нисходящую часть потенциала действия? Пока что просто будем считать, что натриевые каналы быстро закрываются, в то время как калиевые остаются открытыми, в результате чего проницаемость мембраны для K^+ снова начинает преобладать над таковой для Na^+. В этих условиях возникнет движение K^+ из клетки, которое будет продолжаться до тех пор, пока мембранный потенциал опять не станет равен E_K.

Наше изложение деталей потенциала действия в идеальном нейроне схематически показано на рис. 4.6. Восходящая часть потенциала действия объясняется входящим током натрия, а нисходящая фаза — выходящим током калия. Таким образом, потенциал действия можно объяснить просто перемещениями ионов по каналам, которые открываются и закрываются под влиянием изменения мембранного потенциала. Если вы усвоили это — значит, вы усвоили главное из того, что касается ионной основы потенциала действия. Нам остается только рассмотреть, что же происходит в действительности — в настоящем нейроне.

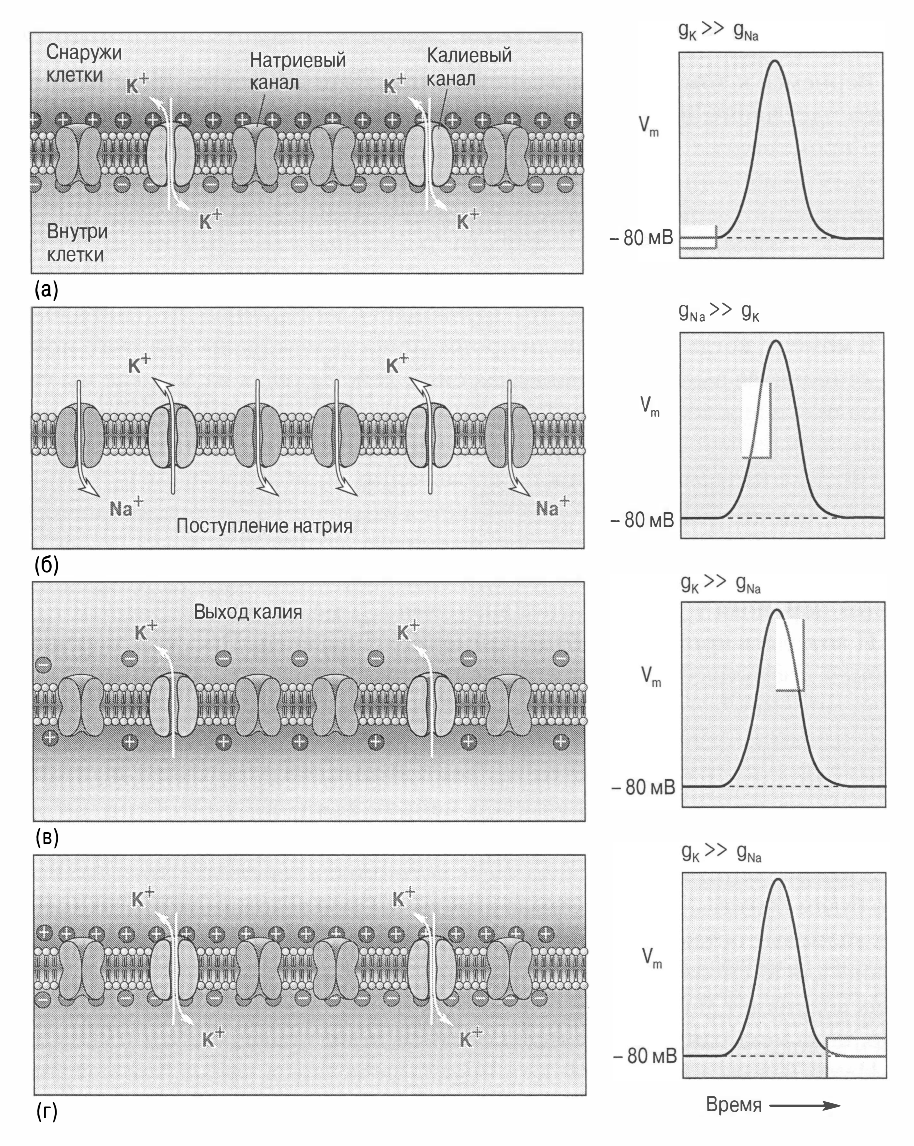


***Рис. 4.6.* Обращение мембранного потенциала при изменении относительной проницаемости мембраны для ионов.** (**а**) Мембрана идеального нейрона, представленная на рис. 4.4. Мы начали с допущения, что мембрана проницаема только для K^+ и что $V_m = E_K$. (**б**) Теперь мы допускаем, что натриевые каналы мембраны открываются и $g_{Na} >> g_K$. Возникает большая движущая сила для натрия, поэтому Na^+ устремляется в клетку, приближая V_m к E_{Na}. (**в**) Теперь закроем натриевые каналы, так что $g_K >> g_{Na}$. Поскольку мембранный потенциал положителен, движущая сила для K^+ велика. Выход K^+ приближает V_m назад к E_K. (**г**) Состояние покоя восстанавливается, когда $V_m = E_K$

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ В РЕАЛЬНОСТИ

Давайте бегло повторим нашу теорию потенциала действия. При деполяризации мембраны до порогового значения возникает преходящее повышение g_{Na}. Повышение g_{Na} вызывает вход Na^+, что приводит к деполяризации мембраны нейрона. Кроме того, повышение g_{Na} должно быть кратковременным, чтобы можно было объяснить малую длительность потенциала действия. Затем восстановление отрицательного мембранного потенциала сопровождается дальнейшим повышением g_K во время нисходящей фазы, что позволяет K^+ быстрее выходить через деполяризованную мембрану нейрона.

Проверить эту теорию в принципе не так уж сложно. Все, что надо сделать, — это измерить натриевую и калиевую проводимость мембраны во время потенциала действия. На практике, однако, такое измерение в настоящем нейроне провести очень сложно. Успеха здесь удалось достичь после появления методики фиксации потенциала, разработанной американским физиологом Кеннетом К. Коулом и убедительно использованной в экспериментах, выполненных в Кембриджском университете физиологами Аланом Ходжкином и Эндрю Хаксли приблизительно в 1950 г. Методика фиксации потенциала позволила Ходжкину и Хаксли "фиксировать" мембранный потенциал аксона на любом значении по выбору. После этого они смогли рассчитать изменения в проводимости мембраны, которые происходят при различных значениях мембранного потенциала, на основании измерения токов, проходящих сквозь мембрану. В ряде изящных экспериментов Ходжкин и Хаксли показали, что восходящая фаза потенциала действия действительно вызывается преходящим повышением g_{Na} и поступлением Na^+, а нисходящая фаза связана с повышением g_K и выходом K^+. За эти результаты ученые в 1963 г. были удостоены Нобелевской премии.

Для объяснения преходящих изменений g_{Na} Ходжкин и Хаксли предположили существование натриевых "ворот" в мембране аксона. Согласно их гипотезе, эти ворота "активируются" при деполяризации мембраны выше порогового значения и "инактивируются" (закрываются, или блокируются), когда потенциал мембраны становится положительным. "Реактивация" воротного механизма происходит только после того, как значение мембранного потенциала снова становится отрицательным.

Заслуга Ходжкина и Хаксли в том, что их гипотеза о воротном механизме в мембране родилась более чем за 20 лет до непосредственного открытия белковых потенциал-зависимых каналов в мембране нейрона. Благодаря двум недавним открытиям мы теперь еще лучше представляем себе

мембранные каналы с воротным механизмом[2]. Во-первых, новые методы молекулярной биологии позволили определить подробную структуру этих белков. Во-вторых, благодаря новым нейрофизиологическим методикам стало возможным измерять ток ионов через одиночный канал. Рассмотрим потенциал действия с точки зрения этих ионных каналов.

Потенциал-зависимый натриевый канал

Потенциал-зависимый натриевый канал назван так весьма удачно. Мембранный белок образует пору, высокоизбирательную для ионов Na^+, а сама пора открывается и закрывается под влиянием изменений мембранного потенциала.

Строение натриевого канала

Потенциал-зависимый натриевый канал состоит из одного длинного полипептида. В его молекуле выделяют четыре домена, пронумерованные от I до IV; каждый домен состоит из шести трансмембранных альфа-спиралей, обозначаемых от S1 до S6 (рис. 4.7). Эти четыре домена собраны вместе наподобие пучка, внутри которого образуется пора. При отрицательном значении мембранного потенциала пора закрыта. Однако, когда мембрана деполяризуется до порогового значения, эта молекула принимает другую конфигурацию, способную пропускать Na^+ через пору (рис. 4.8).

Как и в калиевом канале, в натриевом канале имеются поровые петли, образующие селективный фильтр. Этот фильтр делает натриевый канал в 20 раз более проницаемым для Na^+, чем для K^+. Разумеется, ионы Na^+ при этом теряют большинство окружающих их молекул воды. Однако те водные молекулы, которые сохранили свою связь с Na^+, играют важную роль сопровождения, необходимую для того, чтобы этот ион прошел через селективный фильтр. Этот комплекс иона с молекулами воды нужен для того, чтобы канал мог отличить Na^+ от K^+ (рис. 4.9).

Натриевые каналы открываются под влиянием изменений потенциала на мембране. В настоящее время установлено, что "датчик потенциала" находится в сегменте S4 молекулы канала. В этом сегменте по всей длине альфа-спирали на равном расстоянии друг от друга расположены положительно заряженные аминокислотные остатки. Таким образом, весь этот сегмент можно привести в движение, изменяя значение мембранного потенциала. При деполяризации происходит смещение S4, и такое изменение конформации заставляет ворота открыться.

---

[2] В отечественной литературе обычно говорят о потенциал-зависимых каналах — в отличие, например, от каналов, которые не имеют воротного механизма и состояние которых не зависит от значения мембранного потенциала. — *Примеч. пер.*

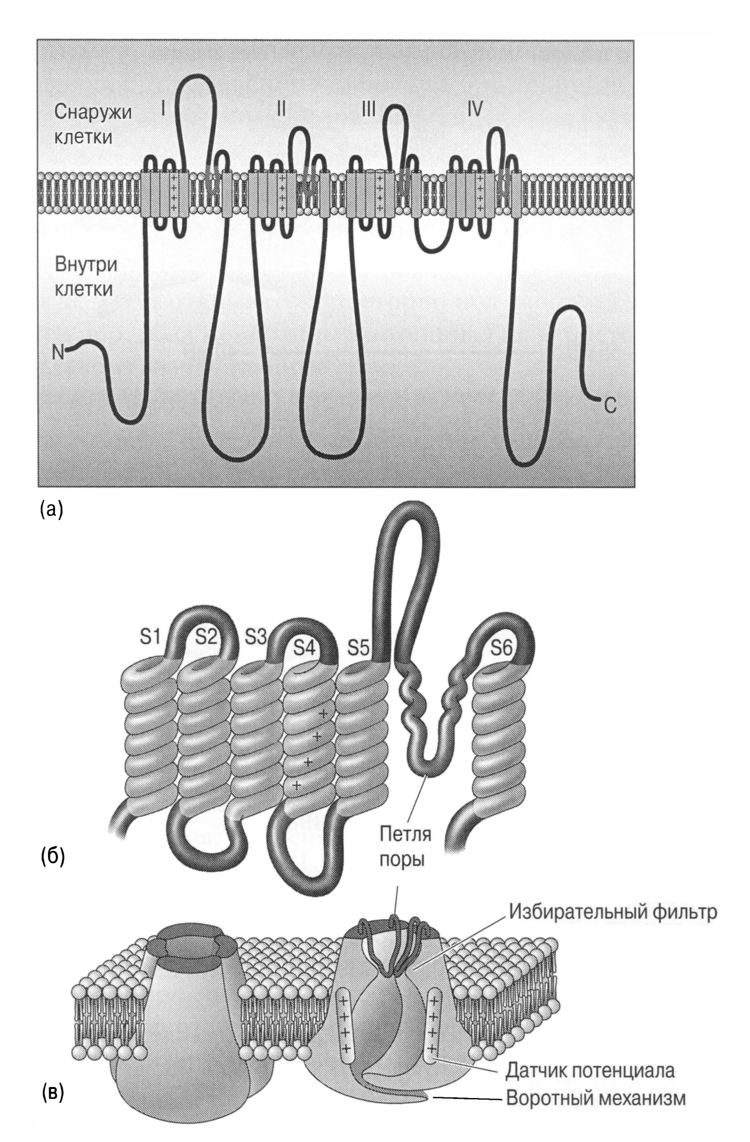


Рис. 4.7. **Строение натриевого канала.** (**а**) Иллюстрация представлений о положении полипептидной цепочки натриевого канала в мембране. Молекула состоит из четырех доменов, от I до IV. Каждый домен состоит из шести альфа-спиралей (показаны в виде голубых и бордовых цилиндров), "прошивающих" мембрану, подобно стежкам нитки. (**б**) Увеличенное изображение домена, показывающее "датчик потенциала" альфа-спирали S4 и петлю поры (красным цветом), которые образуют избирательный фильтр. (**в**) Изображение целой молекулы, показывающее возможное взаимное расположение ее доменов, при котором между ними образуется пора. (Адаптировано из Armstrong and Hille, 1998, Fig. 1)

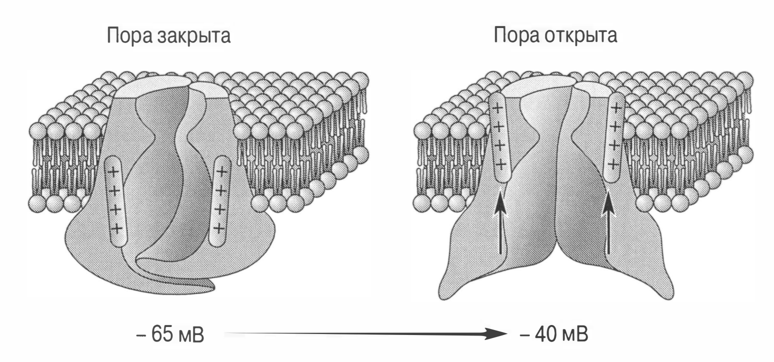


Рис. 4.8. **Гипотетическая модель изменения конфигурации натриевого канала под влиянием деполяризации мембраны**

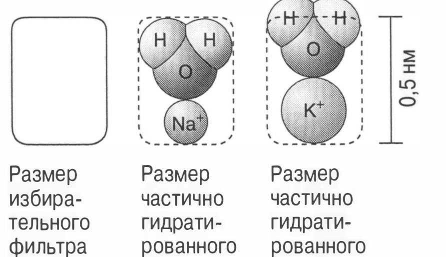


Рис. 4.9. **Габариты избирательного фильтра натриевого канала**. Ионы, проходящие по каналу, сопровождаются молекулами воды. Гидратированный ион Na^+ может пройти через пору, гидратированный ион K^+ — нет. (Адаптировано из Hille, 1992, Figs. 5, 6)

Функциональные свойства натриевого канала

В исследованиях, выполненных около 1980 г. в Институте им. Макса Планка в Гёттингене (Германия), были изучены функциональные свойства натриевого канала. Для этого был применен новый метод, который назывался **локальной фиксацией мембранного потенциала** (**пэтч-клэмп**) и позволял изучать ионные токи через одиночный ионный канал (врезка 4.3). В методике локальной фиксации мембранного потенциала кончик электрода прикрепляется к очень маленькому участку поверхности мембраны нейрона, который называется *пэтч* (англ. *patch* — “заплатка”). Затем этот участок мембраны можно оторвать от нейрона и с помощью фиксации мембранного потенциала (англ. *clamp* — “зажимать”, “скреплять”) на любом уровне по выбору экспериментатора измерять в нем ионные токи. Если повезет, на этом участке может оказаться всего один канал, и можно будет изучать его поведение. Этот метод и позволил изучить функциональные свойства натриевого канала.

Изменение мембранного потенциала участка мембраны аксона с –80 до –65 мВ мало влияет на потенциал-зависимые натриевые каналы. Они оста-

ются закрытыми, поскольку деполяризация мембраны не достигает порогового значения. А изменение мембранного потенциала с –65 до –40 мВ приводит к открытию этих каналов. Как показано на рис. 4.10, поведение потенциал-зависимых натриевых каналов имеет ряд особенностей.

1. Они открываются с короткой задержкой.
2. Они остаются в открытом состоянии в течение 1 мс и затем закрываются (инактивируются).
3. Они не могут открываться повторно под действием деполяризации до тех пор, пока мембранный потенциал не вернется к своему отрицательному значению ниже порога.

На рис. 4.10, *в* показана гипотетическая модель конформационных изменений в молекуле потенциал-зависимого натриевого канала, объясняющая эти свойства.

Одиночный канал не вызывает потенциала действия. В мембране аксона могут находиться тысячи натриевых каналов на квадратный микрометр (мкм^2), совместная деятельность которых необходима для того, чтобы возникло то, что мы регистрируем как потенциал действия. Тем не менее интересно знать, какие из свойств потенциала действия объясняются свойствами потенциал-зависимого натриевого канала. Например, тот факт, что одиночный канал не открывается до достижения критического уровня деполяризации мембраны, объясняет наличие порога для потенциала действия. Быстрое открытие этих каналов в ответ на деполяризацию объясняет, почему восходящая фаза потенциала действия происходит так быстро. А короткое время, в течение которого каналы остаются открытыми, прежде чем инактивируются (около 1 мс) отчасти объясняет, почему длительность потенциала действия так мала. Кроме того, инактивацией этих каналов можно объяснить существование абсолютного рефрактерного периода: следующий потенциал действия невозможно генерировать, пока эти каналы неактивны.

В геноме человека скрыто несколько различных генов натриевых каналов. Различия в экспрессии этих генов в разных нейронах служат основой для тонких, но очень важных различий в свойствах их потенциала действия.

Недавно было показано, что одиночные аминокислотные мутации во внеклеточных участках одной из разновидностей натриевых каналов могут вызывать частое наследуемое заболевание детей младшего возраста, известное как *генерализованная эпилепсия с фебрильными припадками*. Эпилептические припадки возникают в результате внезапной, с высокой степенью синхронности, активности в мозге. Судороги при этом нарушении возникают в ответ на лихорадку (*фебрильный* происходит от латинского слова,

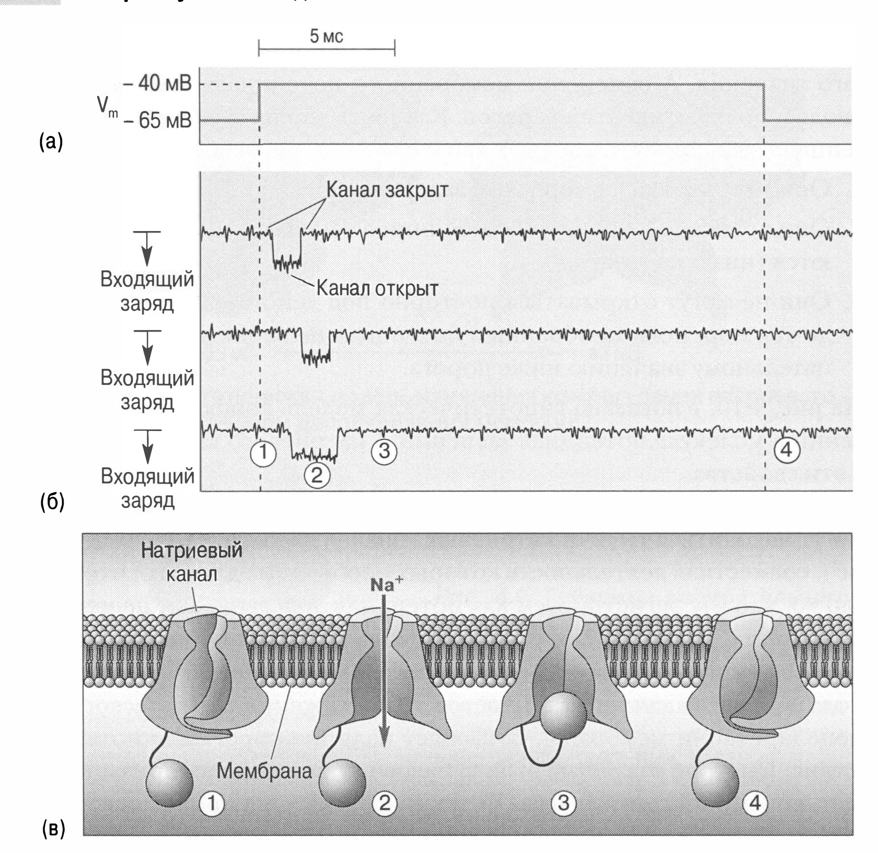
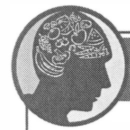


Рис. 4.10. **Открытие и закрытие натриевых каналов при деполяризации мембраны.** (**а**) Запись, показывающая величину электрического потенциала на участке мембраны. При изменении мембранного потенциала с –65 до –40 мВ происходит быстрое открытие натриевых каналов. (**б**) Записи, показывающие ответ трех разных каналов на это изменение потенциала. Каждая из записей показывает электрический ток, протекающий через одиночный канал. (1) При –65 мВ каналы закрыты, ток отсутствует. (2) При деполяризации мембраны до –40 мВ каналы на короткое время открываются, и возникает входящий ток, которому соответствует отклонение кривых вниз. Несмотря на некоторые различия между этими каналами, все они открываются с небольшой задержкой и остаются открытыми в течение менее чем 1 мс. Обратите внимание, что после открытия они закрываются и остаются закрытыми все время, пока значение V_m соответствует состоянию деполяризации. (3) Закрытие натриевого канала под влиянием постоянной деполяризации называется инактивацией. (4) Для того чтобы произошла реактивация каналов, мембранный потенциал должен снова вернуться к значению –65 мВ. (**в**) Схематическое изображение того, как конформационные изменения белка натриевого канала могут обусловливать его функциональные свойства. (1) Закрытый канал (2) открывается при деполяризации мембраны. (3) При инактивации глобулярная часть белка приближается к остальной части молекулы и закупоривает пору. (4) При реактивации глобулярная часть перемещается в исходное положение, а пора закрывается посредством смыкания трансмембранных доменов



Врезка 4.3. **На переднем крае науки**

Методика локальной фиксации мембранного потенциала

Само существование потенциал-зависимых каналов в мембране нейрона было чистой догадкой до тех пор, пока не появились методы, позволяющие изучать белки отдельных каналов. Революционный новый метод локальной фиксации мембранного потенциала, или пэтч-клэмп, был разработан немецкими учеными Бертом Сакманном и Эрвином Неером в середине 1970-х гг. За это открытие Сакманн и Неер были удостоены Нобелевской премии в 1991 г.

Метод пэтч-клэмп позволяет регистрировать ток ионов через одиночные каналы (рис. А). Первый этап состоит в том, чтобы аккуратно опустить отполированный кончик стеклянного регистрирующего микроэлектрода диаметром 1–5 мкм на мембрану нейрона (а), после чего надо создать отрицательное давление внутри кончика электрода (б). Образуется прочный контакт между стенками электрода и подлежащей частью мембраны. Такой "гигаомный контакт" (называемый так из-за его высокого электрического сопротивления — больше 10^9 Ом) не оставляет ионам другого выхода, кроме как через каналы в подлежащем участке мембраны. Если после этого электрод оттянуть от клетки, этот участок мембраны отрывается (в), и ионные токи становится возможным измерять при постоянном напряжении, прикладываемом к мембране (г).

При некотором везении можно разделить токи, проходящие через одиночные каналы. Например, если участок мембраны ("патч") насчитывает всего один натриевый канал, то изменение мембранного потенциала с –65 до –40 мВ приведет к открытию этого канала и возникновению тока через него (д). Поскольку напряжение на мембране постоянно, амплитуда регистрируемого тока отражает проводимость канала, а длительность тока говорит о времени, в течение которого канал открыт.

При помощи этого метода установлено, что большинство каналов переключаются между двумя положениями их проводимости, которые можно назвать "открытым" и "закрытым". Время, в течение которого они остаются открытыми, может отличаться, однако величина проводимости одиночного канала одинакова и потому может считаться неделимой. Ионы проходят через одиночный канал с огромной скоростью — более миллиона в секунду.

означающего "жар"). Обычно они возникают только в раннем детском возрасте, от 3 месяцев до 5 лет. Несмотря на то что пока окончательно не выяснено, каким образом повышение температуры мозга провоцирует эти приступы, одним из следствий таких мутаций является замедление инактивации натриевых каналов и увеличение продолжительности потенциала действия. Генерализованная эпилепсия с фебрильными припадками представляет собой **каналопатию**, генетическое заболевание человека, вызванное нарушениями в структуре и функции ионных каналов.

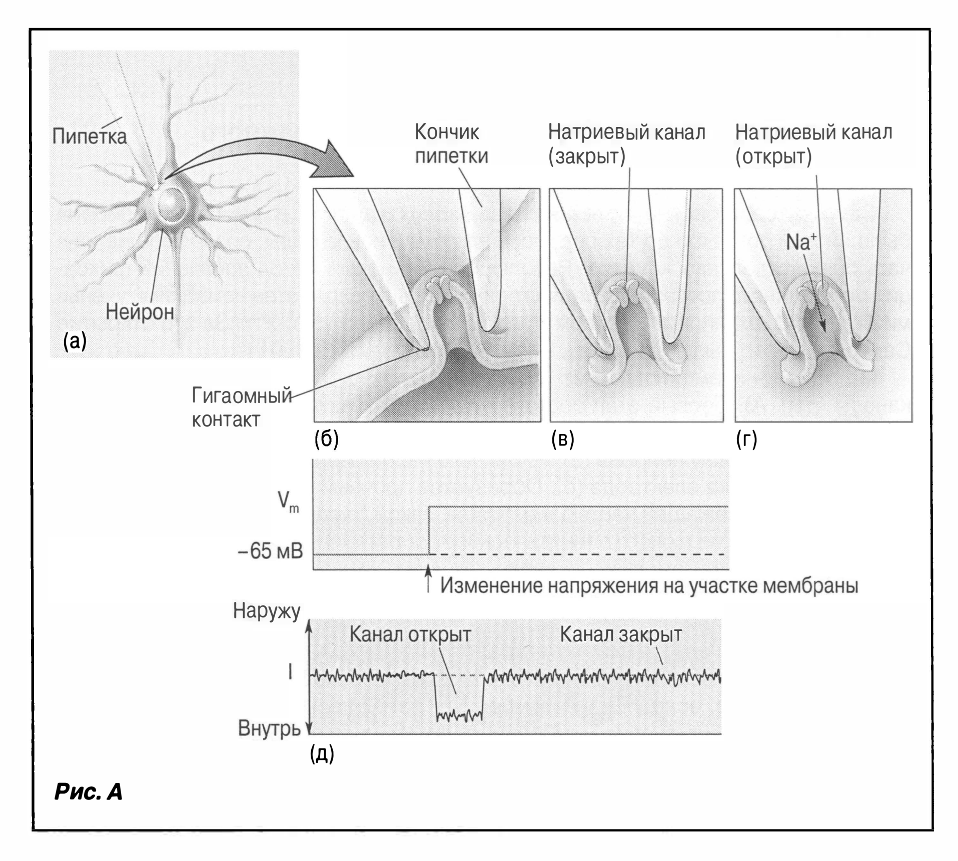


Рис. А

Воздействие токсинов на натриевый канал

В 1960-х гг. исследователи из Университета Дюка открыли, что яд, выделенный из яичников тропической рыбки иглобрюха (рис. 4.11), избирательно блокирует натриевые каналы. **Тетродотоксин** (**ТТХ**) закрывает снаружи проницаемую для Na^+ пору путем прочного связывания со специфическим участком в наружной части канала. ТТХ блокирует все натрийзависимые потенциалы действия и поэтому обычно смертелен при попадании внутрь. Тем не менее иглобрюх (он же фугу) считается деликатесом в Японии. Японские суши-шефы, имеющие специальную лицензию, годами обучаются приготовлению иглобрюха, чтобы при поедании он вызывал всего лишь легкое онемение вокруг рта. Какое рискованное блюдо!

ТТХ является одним из природных ядов, нарушающих функцию потенциал-зависимых натриевых каналов. Еще один яд, блокирующий работу каналов, — *сакситоксин* (англ. *saxitoxin*), вырабатываемый динофлагеллятами рода *Gonyaulax*. Сакситоксин накапливается в теле двустворчатых мол-

люсков, мидий и других организмов, которые питаются этими морскими простейшими. Время от времени динофлагелляты “цветут”, образуя так называемый “красный прилив”. В это время употребление моллюсков в пищу может быть смертельным из-за высокой концентрации токсина.

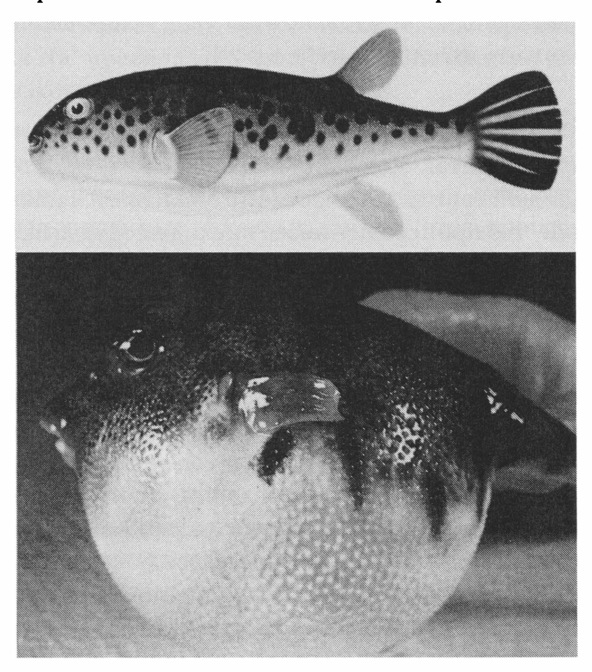


Рис. 4.11. **Иглобрюх, источник ТТХ.** (Изображения предоставил Dr. Toshio Narahashi, Duke University)

Кроме этих ядов, блокирующих натриевые каналы, некоторые соединения нарушают работу нервной системы, вызывая неконтролируемое открытие этих каналов. В эту группу входит *батрахотоксин* (англ. *batrachotoxin*), выделяемый из кожи колумбийской лягушки. Под влиянием батрахотоксина каналы открываются при более отрицательных значениях мембранного потенциала и остаются открытыми дольше обычного, в результате чего происходит смешивание информации, передаваемой при помощи потенциалов действия. Яды, выделяемые лилиями (*вератридин*) и лютиками (*аконитин*), действуют аналогичным образом. Яды скорпионов и актиний нарушают инактивацию натриевых каналов.

Что же полезного можно узнать с помощью этих токсинов? Во-первых, разные токсины нарушают функции каналов, связываясь с различными участками их белковой молекулы. Сведения о характере связывания токсина и его последствиях помогают выяснить пространственную структуру

натриевого канала. Во-вторых, эти яды можно использовать для изучения последствий блокады потенциалов действия. Например, как мы увидим в последующих главах, TTX часто используется в тех экспериментах, в которых требуется блокировать импульсы в нерве или мышце. А третий и наиболее важный вывод относительно этих ядов – хорошенько подумайте, прежде чем положить что-нибудь себе в рот!

Потенциал-зависимые калиевые каналы

В своих экспериментах Ходжкин и Хаксли указали, что нисходящая фаза потенциала действия только частично объясняется инактивацией g_{Na}. Они обнаружили, что происходит также преходящее повышение g_K, благодаря которому ускоряется восстановление отрицательного значения мембранного потенциала после спайка. Они предположили существование в мембране воротного механизма для калия, который, подобно натриевому воротному механизму, открывается в ответ на деполяризацию мембраны. Однако, в отличие от натриевого, калиевый воротный механизм открывается при деполяризации не сразу; прежде чем он откроется, проходит около 1 мс. Из-за этой задержки и из-за того, что эта калиевая проводимость служит для выпрямления, или восстановления, мембранного потенциала, они назвали эту проводимость *отложенным выпрямителем*.

В настоящее время известно, что существует большое количество различных **потенциал-зависимых калиевых каналов**. Большинство из них открываются при деполяризации мембраны для того, чтобы ограничить дальнейшую деполяризацию, обеспечивая выход K^+ из клетки через мембрану. Известные потенциал-зависимые калиевые каналы обладают схожей структурой. Белки этих каналов состоят из четырех отдельных полипептидных субъединиц, которые, соединяясь друг с другом, образуют пору. Так же, как и в натриевом канале, эти белки чувствительны к изменениям электрического поля на мембране. При деполяризации мембраны субъединицы этих каналов изменяют свою форму таким образом, что K^+ получает возможность проходить через образованную ими пору.

Соединим все вместе

Теперь на основании полученных сведений об ионах и каналах мы можем перечислить основные свойства потенциала действия (рис. 4.12).

- *Порог.* Порог представляет собой значение мембранного потенциала, при котором открываются потенциал-зависимые натриевые каналы в количестве, обеспечивающем преобладание натриевой проницаемости мембраны над калиевой.

- *Восходящая фаза.* Отрицательное значение электрического потенциала на внутренней стороне мембраны создает большую движущую силу для ионов Na^+. Поэтому Na^+ устремляется в клетку по открытым натриевым каналам, вызывая быструю деполяризацию мембраны.
- *Овершут.* Поскольку в это время относительная проницаемость мембраны для Na^+ преобладает, мембранный потенциал достигает значения, близкого к E_{Na}, т.е. выше, чем 0 мВ.
- *Нисходящая фаза.* Нисходящая фаза является результатом работы двух видов каналов. Во-первых, происходит инактивация потенциал-зависимых натриевых каналов. Во-вторых, наконец, открываются потенциал-зависимые калиевые каналы (этот процесс был запущен 1 мс ранее деполяризацией мембраны). При значительной деполяризации мембраны возникает большая движущая сила для ионов K^+. Поэтому K^+ по открытым каналам устремляется из клетки, благодаря чему мембранный потенциал снова становится отрицательным.
- *Следовая гиперполяризация (андершут).* Открытие потенциал-зависимых калиевых каналов сказывается на калиевой проницаемости мембраны в покое. Поскольку проницаемость для натрия очень низкая, мембранный потенциал стремится к E_K, обусловливая гиперполяризацию мембраны относительно значения потенциала покоя; это состояние продолжается до тех пор, пока потенциал-зависимые калиевые каналы остаются открытыми.
- *Период абсолютной рефрактерности.* При значительной деполяризации мембраны натриевые каналы инактивируются. Их повторная активация, а значит, и повторный потенциал действия, невозможна до тех пор, пока значение мембранного потенциала не станет достаточно отрицательным, чтобы могла произойти их реактивация.
- *Период относительной рефрактерности.* Мембрана остается в состоянии гиперполяризации, пока не закроются потенциал-зависимые калиевые каналы. Поэтому для того, чтобы деполяризовать мембрану до порогового значения, требуется больший по величине деполяризующий ток.

Мы увидели, что свойства потенциала действия объясняются свойствами каналов и движением ионов через них. Однако важно помнить, что все эти процессы происходят на фоне незримой работы натрий-калиевого насоса. Представьте, что вход Na^+ во время потенциала действия — это волна, заливающая нос корабля во время бури. Подобно непрерывной работе помпы в трюме, натрий-калиевый насос работает, не останавливаясь, поддерживая градиенты концентрации, которые движут Na^+ и K^+ по каналам во время потенциала действия.

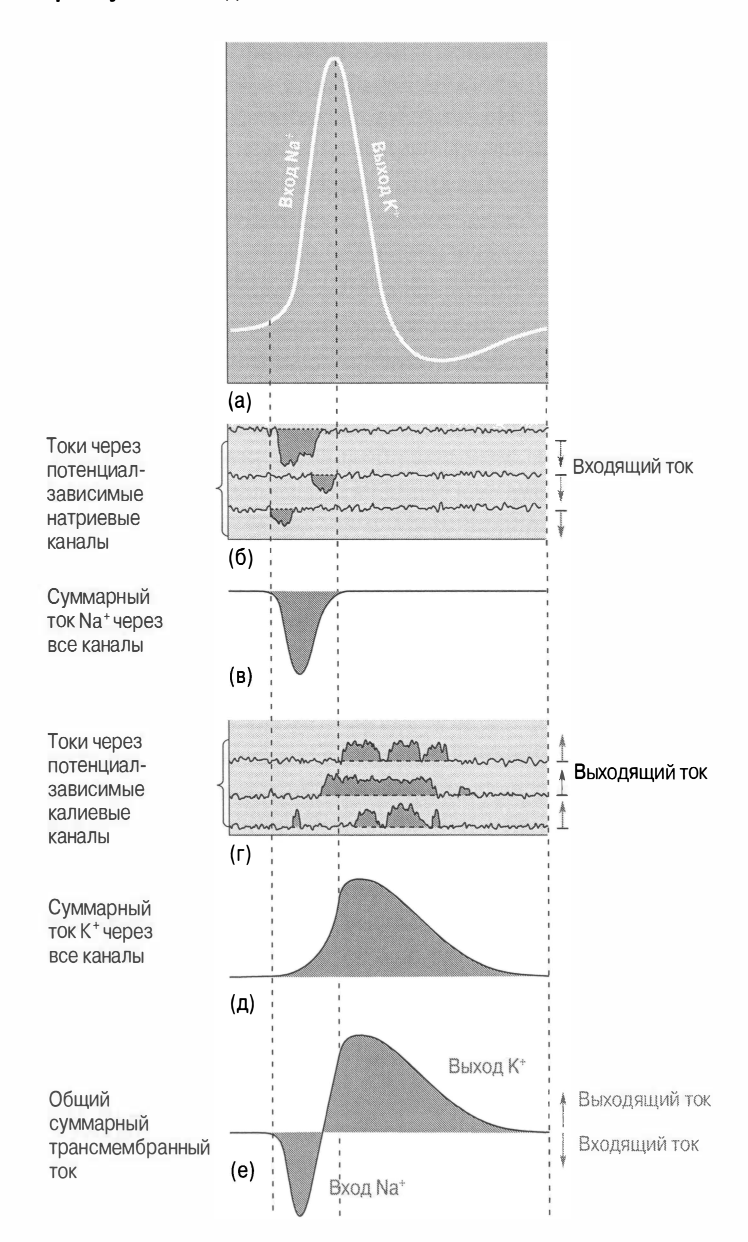


Рис. 4.12. **Молекулярная основа потенциала действия.** (**а**) Изменение мембранного потенциала во времени на протяжении потенциала действия. Восходящая фаза потенциала действия вызывается поступлением Na^+ через сотни потенциал-зависимых натриевых каналов. Нисходящая фаза вызвана инактивацией натриевых каналов и выходом K^+ через потенциал-зависимые калиевые каналы. (**б**) Входящий ток через три

отдельных натриевых канала. Каждый канал открывается с малой задержкой после деполяризации мембраны до порогового значения. Каналы остаются открытыми не более 1 мс, после чего инактивируются. (**в**) Суммарный ток Na^+ через все натриевые каналы. (**г**) Выходящий ток через три отдельных калиевых канала. Потенциал-зависимые калиевые каналы открываются примерно через 1 мс после деполяризации мембраны до порогового значения и остаются открытыми на протяжении всей деполяризации мембраны. Высокая проницаемость мембраны для калия приводит к ее кратковременной гиперполяризации. Когда потенциал-зависимые калиевые каналы закрываются, мембранный потенциал возвращается к значению потенциала покоя, около –65 мВ. (**д**) Суммарный ток K^+ через все калиевые каналы. (**е**) Общий суммарный трансмембранный ток во время потенциала действия (наложение фрагментов (**в**) и (**д**))

ПРОВЕДЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

Для передачи информации из одной точки нервной системы в другую необходимо, чтобы потенциал действия, возникнув, передавался по аксону. Этот процесс похож на горение фитиля. Представьте, что вы держите в руках петарду и поднесли к концу ее шнура горящую спичку. Фитиль, достаточно разогревшись (т.е. достигнув некоторого порога), начинает гореть. Горящий конец фитиля далее нагревает участок, непосредственно прилегающий к нему. Таким образом пламя распространяется по шнуру. Заметим, что фитиль, зажженный с одного конца, горит только в одном направлении; пламя не может вернуться назад, поскольку способность уже пройденных участков воспламеняться утрачена.

Распространение потенциала действия вдоль аксона происходит так же. При достаточной (пороговой) деполяризации участка мембраны происходит открытие натриевых каналов и возникает потенциал действия. Входящий ток положительных зарядов в аксон деполяризует прилежащий участок мембраны, и, как только будет достигнуто пороговое значение, в нем также произойдет открытие натриевых каналов (рис. 4.13). Так происходит распространение потенциала действия по аксону, пока он не достигнет терминали аксона, где начинается синаптическая передача (рассматриваемая в главе 5).

Потенциал действия, начавшись на одном конце аксона, распространяется только в одном направлении, не возвращаясь обратно. Это происходит потому, что мембрана, которая находится сразу за ним, становится рефрактерной вследствие инактивации натриевых каналов. Обычно потенциал действия распространяется в направлении от тела нейрона к терминалям аксона; это называется *ортодромным* проведением. Однако, как и в бикфордовом шнуре, потенциал действия можно вызвать деполяризацией любого конца аксона, и поэтому он может распространяться в любом направлении. Распространение в обратном направлении, которое можно

вызывать в эксперименте, называется *антидромным* проведением. Заметим, что, поскольку мембрана аксона является возбудимой (т.е. способной генерировать потенциал действия) на всем протяжении, импульс будет распространяться бездекрементно (т.е. без затухания). Так же ведет себя и фитиль, который на всем своем протяжении обладает свойством воспламеняться. Однако, в отличие от него, аксон способен восстанавливать свою способность к “воспламенению”.

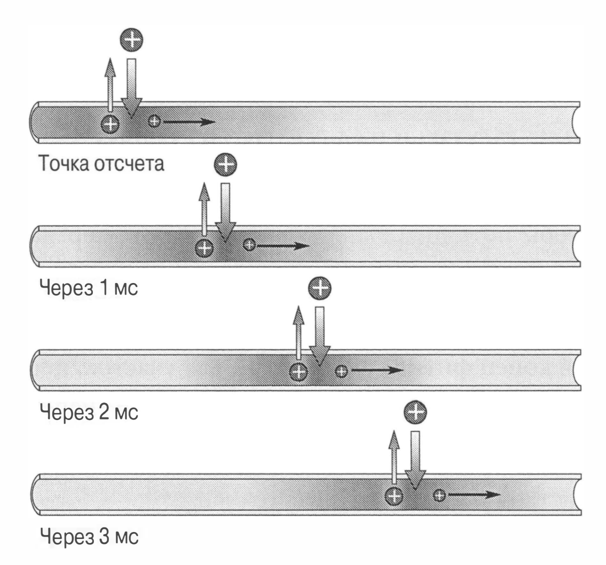


Рис. 4.13. **Проведение потенциала действия.** Поступление положительных зарядов во время потенциала действия вызывает деполяризацию прилегающего участка до порогового значения

Скорость проведения потенциала действия может быть разной, но обычно считается равной 10 м/с. Вспомним, что длительность потенциала действия в целом составляет около 2 мс. Исходя из этого, можно рассчитать длину мембраны, охваченную потенциалом действия в каждый момент времени:

$$10\ \text{м/с}\quad 2\quad 10^{-3}\ \text{с} = 2\quad 10^{-2}\ \text{м}.$$

Поэтому потенциал действия, распространяющийся со скоростью 10 м/с, занимает 2 см длины аксона.

Факторы, влияющие на скорость проведения

Мы помним, что входящий ток Na^+ во время потенциала действия деполяризует мембрану перед собой. Когда на этом участке мембраны будет достигнут порог, потенциал-зависимые натриевые каналы откроются, и по-

тенциал действия “побежит” по мембране. Скорость, с которой потенциал действия распространяется по аксону, зависит от того, насколько далеко от участка, в котором уже происходит потенциал действия, отстоит следующий участок деполяризации мембраны, что, в свою очередь, зависит от определенных физических характеристик аксона.

Давайте сравним входящий ток положительных зарядов в аксоне, который происходит во время потенциала действия, с движением воды по дырявому садовому шлангу. У воды есть два пути. Один — течь внутри шланга, а другой — вытекать наружу через дефекты в стенке шланга. Количество воды, которое пойдет по тому или иному пути, будет зависеть от встречаемого ею на том или ином пути сопротивления. Разумеется, б*о*льшая ее часть направится туда, где сопротивление меньше. Если шланг узкий, а количество и размер дефектов велики, то б*о*льшая часть воды будет вытекать через дыры в шланге. Если шланг широкий, а дыры немногочисленны и невелики, б*о*льшая часть воды потечет по шлангу. Тот же принцип действует при прохождении положительного входящего тока впереди потенциала действия.

У положительных зарядов внутри аксона имеется два пути: вдоль аксона или наружу через аксональную мембрану. Если аксон узкий, а в его мембране открыто много пор, б*о*льшая часть заряда будет протекать через мембрану. Если аксон широкий и в его мембране мало открытых пор, б*о*льшая часть заряда будет протекать вдоль аксона внутри него. Чем более отдаленных участков достигает этот заряд, двигаясь по аксону, тем дальше от потенциала действия отстоит фронт деполяризации, и тем быстрее будет распространяться потенциал действия. Поэтому, как правило, скорость проведения потенциала действия возрастает с увеличением диаметра аксона.

Следствием такой зависимости скорости проведения от диаметра аксона является то, что нервные пути, имеющие жизненно важное значение, состоят из аксонов очень большого диаметра. Примером является гигантский аксон кальмара, который входит в состав пути, опосредующего защитный рефлекс у этого животного в ответ на сильную сенсорную стимуляцию. Гигантский аксон кальмара достигает 1 мм в диаметре, и вначале его принимали за элемент кровеносной системы этого моллюска. Нейронаука обязана британскому зоологу Дж. Юнгу, который в 1939 г. привлек внимание к гигантскому аксону кальмара в качестве препарата для экспериментального изучения биофизики мембраны нейрона. Ходжкин и Хаксли использовали его для выяснения ионной основы потенциала действия; в наше время его продолжают использовать в самых разных нейробиологических исследованиях.

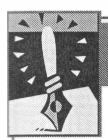
Интересно отметить, что размер аксона и количество потенциал-зависимых каналов в мембране также влияют на возбудимость мембраны. Аксонам меньшего диаметра для достижения порога требуется больше тока, и они более чувствительны к блокаде местными анестетиками (врезка 4.4).

Миелин и сальтаторное проведение

Хорошо, что толстые аксоны способны проводить потенциал действия быстро; плохо, что они занимают много места. Если бы все аксоны в нашем мозгу имели диаметр гигантского аксона кальмара, то голова у нас была бы такого размера, что не позволяла бы свободно проходить в дверь. К счастью, у позвоночных животных в процессе эволюции выработался другой механизм, позволяющий повысить скорость проведения потенциала действия: их аксоны окружены электроизолирующей *миелиновой* оболочкой (см. главу 2). Миелиновые футляры состоят из большого числа слоев мембраны, образуемых поддерживающими глиальными клетками – шванновскими клетками в периферической нервной системе (за пределами головного и спинного мозга) и олигодендроглией в центральной нервной системе. Подобно тому как герметизация дырявого садового шланга с помощью специальной клейкой ленты облегчает подачу воды по шлангу на заданное расстояние, миелин облегчает распространение электричества внутри аксона, повышая тем самым скорость проведения потенциала действия (врезка 4.5).

Миелиновый футляр не является непрерывной оболочкой, покрывающей аксон по всей длине. В этой изоляции имеются промежутки, в которых ионы проходят через мембрану и генерируют потенциалы действия. В главе 2 мы говорили, что эти промежутки между миелиновыми футлярами называются перехватами Ранвье (рис. 4.14). В мембране этих перехватов сосредоточены потенциал-зависимые натриевые каналы. Обычно расстояние между перехватами составляет 0,2–2,0 мм, что зависит от размера аксона (в более толстых аксонах это расстояние больше).

Представим, что потенциал действия движется по аксону так же, как мы ходим по тротуару. Движение потенциала действия по аксону, не имеющему миелина, будет в этом случае походить на передвижение мелкими шажками, при котором пятка одной ноги становится на тротуар сразу перед носком второй. Проведение с помощью миелина, наоборот, будет похоже на передвижение большими скачками. Действительно, в миелинизированных аксонах потенциал действия перепрыгивает от одного перехвата к другому (рис. 4.15). Это вид распространения потенциала действия называется **сальтаторным проведением** (от латинского слова, означающего “перепрыгивать”).



Врезка 4.4. Это интересно

Местная анестезия

Вы долго держались, но больше не можете. Зубная боль заставила вас, наконец, прийти к стоматологу. К счастью, самое неприятное, что вас ждет во время пломбирования зуба, — укол в десну, который выполняется тоненькой иглой. Затем возникает чувство онемения во рту — и у вас появляется возможность немного помечтать, пока врач обрабатывает кариозную полость и кладет пломбу. Что же вам укололи и как это работает?

Местные анестетики представляют собой лекарственные вещества, которые на некоторое время блокируют потенциалы действия в аксонах. Анестетики называются местными, потому что вводятся непосредственно в ткань, в которой требуется добиться анестезии — устранения чувствительности. Маленькие аксоны, по которым проводится большое количество потенциалов действия, являются наиболее чувствительными к блокаде местными анестетиками.

Первым местным анестетиком, введенным в медицинскую практику, был кокаин. Это вещество в 1860 г. было выделено из листьев растения коки немецким врачом Альбертом Ниманном. Подобно всем фармакологам того времени, Ниманн попробовал новое вещество на вкус и обнаружил, что оно вызвало онемение языка. Вскоре стало известно, что кокаин оказывает токсическое действие и вызывает зависимость. (Влияние кокаина на сознание изучал другой известный врач той эпохи — Зигмунд Фрейд. Как известно, кокаин вызывает изменение настроения, но для этого используется совсем другой механизм, а не тот, который обусловливает его местное анестетическое действие.)

Поиски приемлемого синтетического анестетика, который бы заменил кокаин, привели к созданию лидокаина — самого распространенного сегодня средства местной анестезии. Лидокаин можно добавить в гель и нанести на слизистую оболочку рта (или любую другую), чтобы вызвать онемение нервных окончаний (это называется *аппликационной* анестезией); его можно уколоть непосредственно в ткань (*инфильтрационная* анестезия) или вокруг нерва (*блокада нерва*); его даже можно вводить в спинномозговую жидкость, омывающую спинной мозг (*спинальная анестезия*), и в этом случае он вызывает обезболивание на больших участках тела.

Лидокаин и другие местные анестетики предотвращают развитие потенциала действия путем связывания с потенциал-зависимыми натриевыми каналами. Установлен участок связывания лидокаина с их молекулой. Это сегмент S6 альфа-цепочки домена IV канального белка (рис. А). Анестетик не может подобраться к этому сегменту снаружи. Сначала он должен проникнуть через мембрану аксона, а затем через открытые ворота канала найти участок поры, с которым может связаться. Этим объясняется, почему проведение в тех нервных волокнах, которые пребывают в активном состоянии, блокируется быстрее: в них потенциал-зависимые натриевые каналы открываются чаще. Связанный таким образом с участком на внутренней поверхности поры лидокаин препятствует току Na^+ через канал, который должен происходить при деполяризации мембраны.

Аксоны меньшего размера реагируют на введение местных анестетиков раньше, чем более крупные, поскольку у их потенциала действия "запас прочности"

меньше. Чтобы потенциал действия не угасал во время проведения по аксонам, в них должно быть больше функционирующих потенциал-зависимых натриевых каналов. Более высокая чувствительность мелких аксонов к местным анестетикам весьма полезна в клинической практике. Информация о болевых раздражителях (как, например, зубная боль) передается именно по волокнам небольшого диаметра.

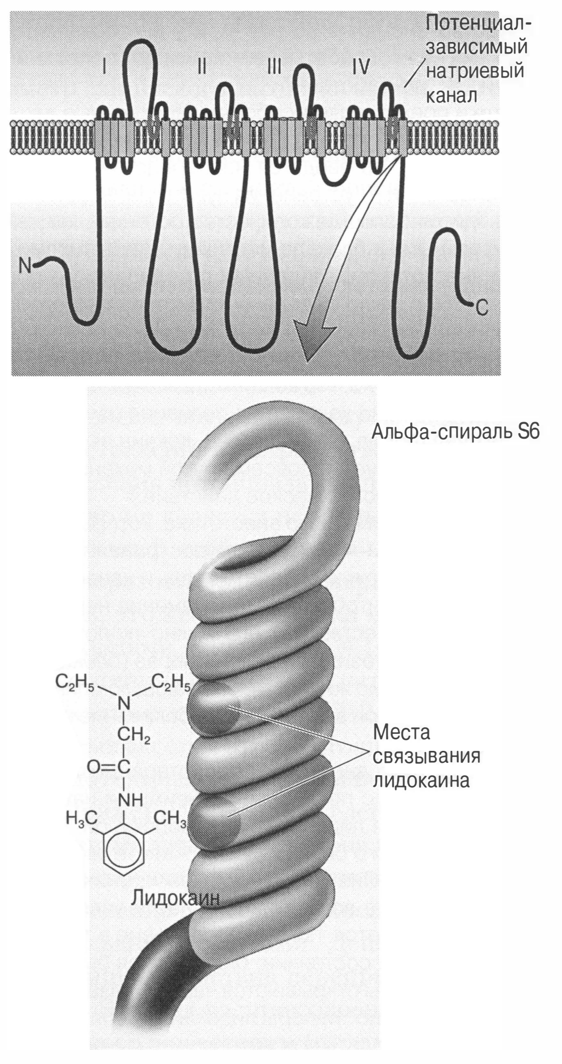


Рис. А. *Механизм действия лидокаина (адаптировано из Hardman et al., 1996, Fig. 15.3)*

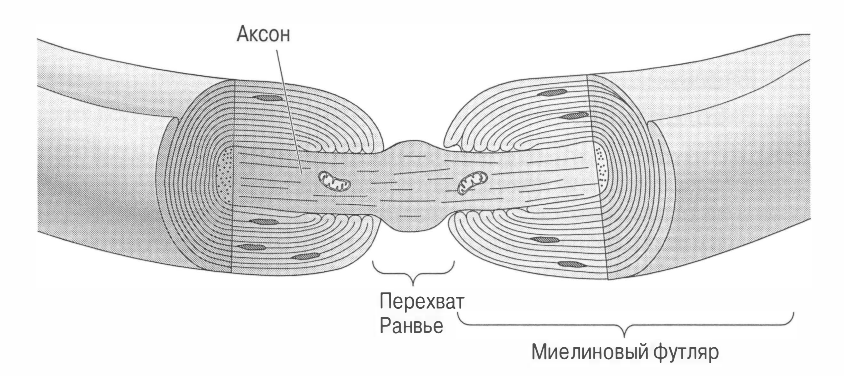


Рис. 4.14. **Миелиновый футляр и перехват Ранвье.** Играя роль электроизоляции, миелин повышает скорость проведения потенциала действия от перехвата к перехвату. Потенциал-зависимые натриевые каналы в мембране аксона сосредоточены в области перехватов Ранвье

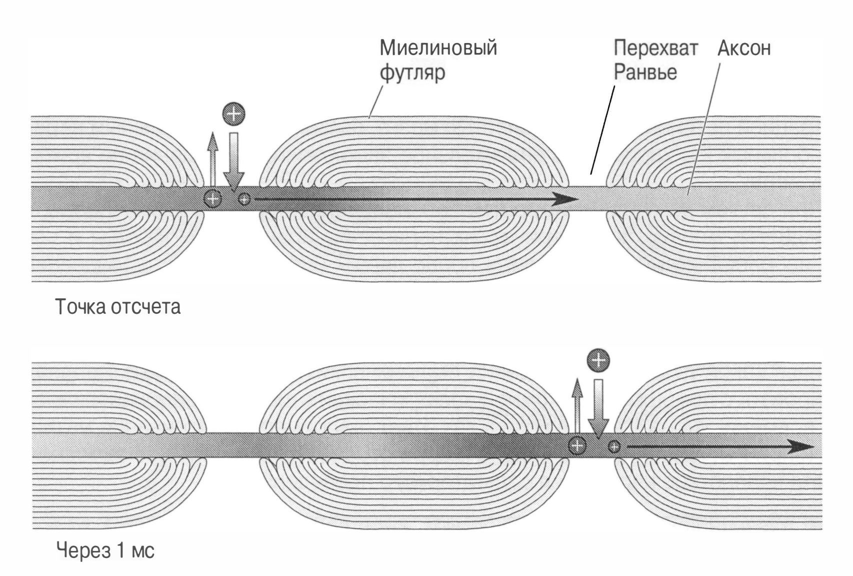
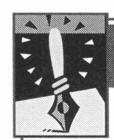


Рис. 4.15. **Сальтаторное проведение**. Миелиновая оболочка, заставляя электрический ток передаваться от перехвата к перехвату, обеспечивает высокую скорость проведения потенциала действия (ср. с рис. 4.12)



Врезка 4.5. Это интересно

Рассеянный склероз — демиелинизирующее заболевание

Огромная важность миелина в передаче информации в нервной системе человека становится ясной при рассмотрении неврологического заболевания, известного под названием *рассеянный склероз* (*РС*). Жертвы РС жалуются на слабость, нарушение координации, зрения, речи. Заболевание протекает циклически, обычно с ремиссиями и обострениями с интервалом в несколько лет. Несмотря на то что точная причина РС до сих пор неизвестна, непосредственная причина сенсорных и моторных нарушений в настоящее время совершенно ясна. При РС поражаются миелиновые оболочки вокруг пучков аксонов в головном и спинном мозге и зрительных нервах. Слово *склероз* происходит от греческого слова, означающего "уплотнение", и характеризует очаги повреждения, возникающие в области пучков аксонов. Этот склероз является *рассеянным*, поскольку заболевание одновременно поражает большое количество участков по всей нервной системе.

Очаги повреждения в мозге сейчас можно увидеть с помощью неинвазивных методов, например магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако невропатологи умели распознавать РС уже много лет назад, опираясь на факт, что миелин служит для ускорения проведения в аксонах. Одним из простых методов было измерение времени между предъявлением глазу шахматного рисунка и регистрацией потенциалов над областью мозга, связанной со зрительным нервом. Для больных РС характерно значительное замедление проведения по зрительному нерву.

При другом демиелинизирующем заболевании, *синдроме Гийена–Барре*, повреждается миелин периферических нервов, иннервирующих мышцы и кожу. Это заболевание может возникать после легких инфекционных заболеваний и является результатом патологической иммунной реакции на собственный миелин. Симптомы заболевания являются прямым следствием замедления и/или прекращения проведения потенциала действия по аксонам, иннервирующим мышцы. Такой дефицит проведения в клинических условиях можно продемонстрировать с помощью чрезкожной электрической стимуляции нервов и измерения времени, через которое возникает ответ (например, подергивание мышцы). Как и при РС, при синдроме Гийена–Барре отмечается выраженное замедление ответа вследствие нарушения сальтаторного проведения.

ПОТЕНЦИАЛЫ ДЕЙСТВИЯ, АКСОНЫ И ДЕНДРИТЫ

Потенциал действия в том виде, в каком он описан в этой главе, свойствен преимущественно аксонам. Как правило, на мембране дендритов и клеточных тел нейронов натрий-зависимый потенциал действия не возникает, поскольку на них очень мало потенциал-зависимых натриевых каналов. Генерировать потенциал действия может только мембрана, в ко-

торой содержатся эти специализированные белковые молекулы, а таким типом мембраны обладают в основном только аксоны. Поэтому ту часть нейрона, в которой начинается аксон, — аксонный бугорок — часто называют **спайк-инициирующей зоной** (англ. *spike-initiation zone*). В обычных нейронах головного или спинного мозга деполяризация дендритов и тела, вызванная синаптическим сигналом от других нейронов, приводит к возникновению потенциала действия тогда, когда мембрана *аксонного бугорка* деполяризуется выше порогового значения (рис. 4.16, *а*). Однако в большинстве чувствительных (сенсорных) нейронов **спайк-инициирующая зона** расположена возле *чувствительных нервных окончаний*, и в ней деполяризация, вызываемая сенсорной стимуляцией, генерирует потенциалы действия, которые затем распространяются по чувствительным нервам (рис. 4.16, *б*).

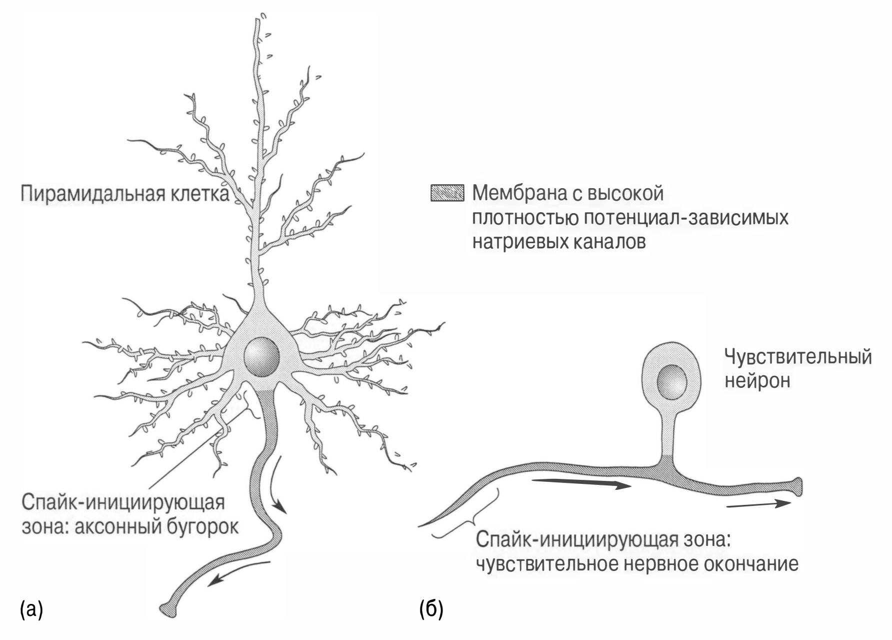
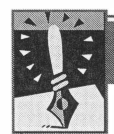


Рис. 4.16. **Спайк-инициирующая зона.** Мембранные белки обусловливают функцию различных частей нейрона. Изображены (**а**) пирамидальный нейрон коры и (**б**) первичный сенсорный нейрон. Несмотря на различие в строении нейронов, мембрану аксона на молекулярном уровне отличает высокая плотность потенциал-зависимых натриевых каналов. Благодаря этому отличию мембрана аксона способна генерировать и проводить потенциалы действия. Участок мембраны, где обычно возникает потенциал действия, называется спайк-инициирующей зоной. Стрелками показано нормальное направление распространения потенциала действия в этих двух типах нейронов



Врезка 4.6. **Это интересно**

Разнородные проявления электрического поведения нейронов

Нейроны не похожи друг на друга; они отличаются по форме, размеру, экспрессии генов и связям. Они также отличаются друг от друга своими электрическими свойствами. Некоторые примеры различного поведения нейронов показаны на рис. А.

В коре мозга имеется два главных морфологических типа нейронов: бесшипиковые звездчатые клетки и пирамидальные клетки, обладающие шипиками. Звездчатые клетки обычно отвечают на постоянный деполяризующий ток, приложенный к их телу, серией потенциалов действия с относительно постоянной частотой на протяжении всего времени действия стимула (а). Пирамидальные же клетки не могут поддерживать постоянную частоту генерации потенциалов действия. Они генерируют частые разряды в начале действия стимула, а затем частота их разрядов уменьшается, даже если сила стимула велика (б). Такое снижение частоты называется *адаптацией* и представляет собой очень распространенное свойство возбудимых клеток. Другой тип разрядов называется *очередью* — небольшая серия потенциалов действия, за которой следует короткая пауза. Ряд клеток, в том числе некоторые подтипы пирамидальных нейронов в коре, отвечают на постоянный стимул ритмичными, повторными очередями (в). Разнообразие паттернов активации присуще не только коре мозга. Изучение многочисленных областей мозга показывает, что электрическое поведение нейронов столь же разнообразно, как и их морфология.

Чем объясняется разное поведение разных типов нейронов? Физиология каждого нейрона в конечном счете определяется свойствами и количеством ионных каналов в его мембране. Типов ионных каналов гораздо больше, чем описано в этой главе, и каждый из них имеет свои характерные свойства. Например, некоторые калиевые каналы активируются очень медленно. Нейрон, на котором плотность таких каналов велика, будет обладать свойством адаптации, так как при длительном стимуле будет открываться все большее количество медленных калиевых каналов, а выходящий ток через эти каналы будет обусловливать тенденцию к гиперполяризации мембраны. Когда представляешь, что каждый отдельный нейрон обладает более чем десятком различных типов ионных каналов, становится понятно, откуда берется такое разнообразие паттернов активации. Именно сложностью взаимодействия между различными ионными каналами объясняется разнородность электрического поведения каждого класса нейронов.

В главе 2 мы узнали, что аксоны и дендриты отличаются по своей морфологии. Теперь мы понимаем, что между ними имеются и функциональные различия, которые объясняются на молекулярном уровне различными типами белков, которые находятся в их мембране. Различием типа и количества ионных каналов в мембране объясняются также специфические электрические свойства разных типов нейронов (врезка 4.6).

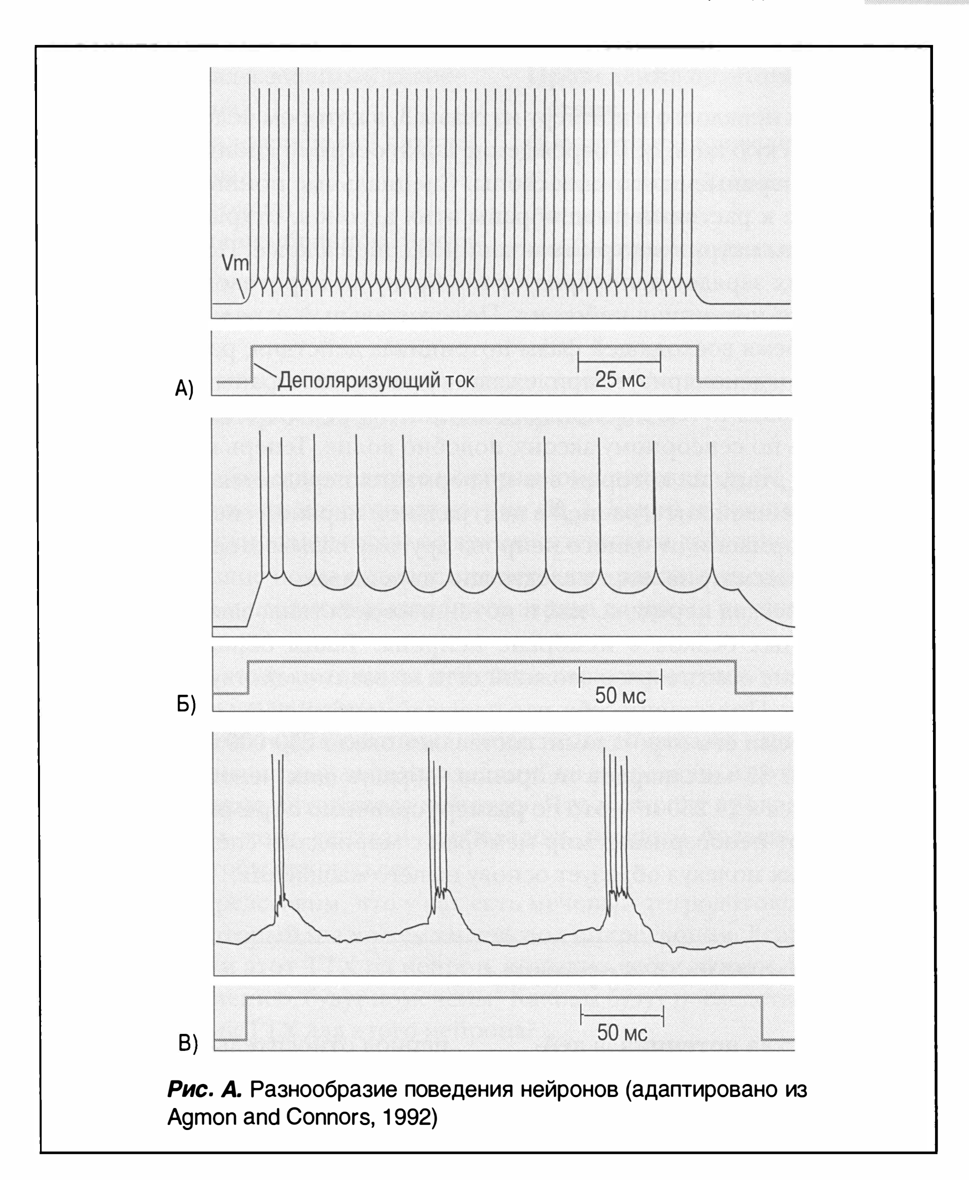
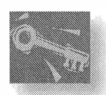


Рис. А. Разнообразие поведения нейронов (адаптировано из Agmon and Connors, 1992)

РЕЗЮМЕ

Вернемся ненадолго к примеру из главы 3, в котором человек наступает на канцелярскую кнопку. Повреждение кожи острием кнопки растягивает сенсорные нервные окончания стопы. Специальные ионные каналы, чувствительные к растяжению мембраны этих аксонов, открываются и пропускают ионы натрия внутрь окончаний аксонов в коже. Поступление положительных зарядов деполяризует мембрану до порогового значения, и генерируется потенциал действия. Положительный заряд, поступающий внутрь во время восходящей фазы потенциала действия, распространяется по аксону и деполяризует прилежащие участки мембраны до порогового значения. Таким путем потенциал действия непрерывно возобновляется, продвигаясь по сенсорному аксону, подобно волне. Теперь мы подходим к следующему этапу, на котором эта информация передается другим нейронам, с дальнейшей интеграцией в центральной нервной системе. Такая передача информации от одного нейрона другому называется *синаптической передачей* и рассматривается в следующих двух главах.

Синаптическая передача, как и потенциал действия, зависит от специализированных белков в мембране нейрона. Таким образом, создается представление о мозге как о сложной сети из взаимодействующих нейронных мембран. Представим себе, что площадь мембраны обычного нейрона вместе со всеми его отростками, составляет около 250 000 мкм^2. Площадь поверхности 85 миллиардов нейронов, образующих человеческий мозг, приближается к 21 250 м^2 — это по размеру сравнимо с тремя футбольными полями. Этот необозримый мир мембран с мириадами специализированных белковых молекул образует основу нашего мышления.



Ключевые термины

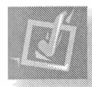
Свойства потенциала действия
восходящая фаза
канальный родопсин-2, ChR2
нисходящая фаза
овершут
оптогенетика
период абсолютной рефрактерности
период относительной рефрактерности
порог
следовая гиперполяризация

Потенциал действия в реальности
каналопатия
локальная фиксация мембранного потенциала (пэтч-клэмп)

потенциал-зависимый калиевый канал
потенциал-зависимый натриевый канал
тетродотоксин
фиксация мембранного потенциала

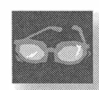
Проведение потенциала действия
сальтаторное проведение

Потенциал действия, аксоны и дендриты
спайк-инициирующая зона



Вопросы для самопроверки

1. Дайте определение мембранному потенциалу (V_m) и равновесному потенциалу натрия (E_{Na}). Какой из них изменяется (если изменяется) во время потенциала действия?
2. Какие ионы являются носителями раннего входящего заряда и позднего выходящего заряда во время потенциала действия?
3. Почему потенциал действия характеризуется выражением “всё или ничего”?
4. Некоторые потенциал-зависимые K^+-каналы называют “отложенными выпрямителями” из-за времени их открытия во время потенциала действия. Что могло бы произойти, если бы этим каналам требовалось намного больше времени, чтобы открыться?
5. Представим, что у нас есть меченый тетродотоксин (ТТХ), который мы можем видеть под микроскопом. Если мы нанесем этот ТТХ на нейрон, то какие части клетки, по вашему мнению, будут помечены? Каковы будут последствия нанесения ТТХ для этого нейрона?
6. Как изменяется скорость проведения потенциала действия с изменением диаметра аксона? Почему?



Дополнительная литература

1. Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. 2005. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neuroscience* 8:1263–1268.
2. Hille B. 1992. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.
3. Hodgkin A. 1976. Chance and design in electrophysiology: an informal account of certain experiments on nerves carried out between 1942 and 1952. *Journal of Physiology* (London) 263:1–21.
4. Kullmann DM, Waxman SG. 2010. Neurological channelopathies: new insights into disease mechanisms and ion channel function. *Journal of Physiology* (London) 588:1823–1827.
5. Neher E. 1992. Nobel lecture: ion channels or communication between and within cells. *Neuron* 8:605–612.
6. Neher E, Sakmann B. 1992. The patch clamp technique. *Scientific American* 266:28–35.
7. Nicholls J, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat D. 2011. *From Neuron to Brain* , 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer.

ГЛАВА 5

Синаптическая передача

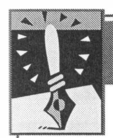
В этой главе...

ВВЕДЕНИЕ

В главах 3 и 4 мы рассмотрели, как механическая энергия, например ваша реакция на то, что вы наступили на кнопку, превращается в нервный сигнал. Во-первых, специальные ионные каналы чувствительных нервных окончаний позволяют положительному заряду проникать в аксон. Благодаря возбудимости оболочки аксона и ее потенциал-зависимым натриевым каналам потенциалы действия могут распространяться по длинным чувствительным нервам без угасания. Однако для обработки этой информации в нервной системе она должна быть передана другим нейронам, например мотонейронам, управляющим сокращением мышц, и нейронам головного и спинного мозга, координирующим рефлекторную реакцию. К концу XIX века стало известно, что эта передача информации между нейронами происходит в особых местах контакта. В 1897 г. английский физиолог Чарлз Шеррингтон назвал эти места синапсами. Процесс перехода информации через синапс называется **синаптической передачей**.

Физическая природа синаптической передачи оспаривалась на протяжении почти ста лет. Согласно одной распространенной гипотезе, скорость синаптической передачи объяснялась тем, что синаптическая передача представляет собой электрический ток, переходящий от нейрона к нейрону. Существование таких **электрических синапсов** было доказано в конце 1950-х гг. Эдвином Фуршпаном и Дэвидом Поттером, американскими физиологами, изучающими нервную систему ракообразных в университетском колледже Лондона, и Акирой Ватанабе, который изучал нейроны лобстеров в Токийском медицинском университете. Сегодня нам известно, что электрические синапсы часто встречаются в мозге беспозвоночных и позвоночных, в том числе млекопитающих.

Однако еще с 1800-х гг. существовала и другая гипотеза о природе синаптической передачи, согласно которой информацию от одного нейрона к другому предают в синапсе химические нейромедиаторы. Концепцию **химических синапсов** поддержал в 1921 г. Отто Лёви, который на тот момент был главой фармакологического факультета Грацкого университета в Австрии. Лёви показал, что электрическая стимуляция аксонов, иннервирующих сердце жабы, может имитировать эффекты нейронной стимуляции сердцебиения (врезка 5.1). Позже Бернард Кац и его коллеги из Университетского колледжа Лондона окончательно продемонстрировали, что посредником в синаптической передаче между аксоном мотонейрона и мышцей служит химическое вещество. В 1951 г. Джон Экклс из Австралийского национального университета изучал синаптическую передачу в ЦНС млекопитающих, используя новый на тот момент инструмент — стеклянные микроэлектроды. Его эксперименты показали, что многие синапсы



Врезка 5.1. **Это интересно**

Мечта Отто Лёви

Одна из самых захватывающих историй в нейронауке — это история о том, как Отто Лёви, работая в Австрии в 1920 г., неопровержимо доказал, что в синаптической передаче между нервами и сердцем посредником (медиатором) является химическое вещество. Сердце имеет два типа иннервации: один тип ускоряет сердцебиение, а другой, наоборот, замедляет его. Второй тип иннервации обеспечивается блуждающим нервом. Лёви изолировал сердце жабы с сохраненной иннервацией от блуждающего нерва, стимулировал нерв электричеством и получил ожидаемый результат — замедление сердцебиения. Окончательное доказательство химической природы этого эффекта было получено, когда он нанес на изолированное сердце другой жабы химический раствор и также наблюдал замедление сердцебиения.

Идея этого эксперимента пришла к Лёви во сне. Ниже приведен его собственный рассказ об этом событии.

> В пасхальную ночь 1921 г. я проснулся, записал несколько заметок на маленьком клочке бумаги, а затем снова уснул. В шесть часов утра я понял, что ночью записал что-то очень важное, но не смог разобрать свои каракули. То воскресенье было самым ужасным днем во всей моей научной жизни. Но следующей ночью, в три часа, я опять проснулся и вспомнил, что там было. На этот раз я не стал рисковать. Я немедленно встал, оделся, пошел в лабораторию и провел эксперимент, описанный выше. И вот в пять часов утра химическая природа передачи нервных импульсов была окончательно доказана... Если бы я не сделал этого, а начал бы всесторонне обдумывать свою идею в течение дня, то пришел бы к выводу о бессмысленности эксперимента, поскольку счел бы маловероятным, что нервный импульс не только выделяет вещество-посредник, но и выделяет его в количестве, достаточном для воздействия на эффекторный орган (в моем случае это сердце), и даже с избытком, так что посредник может попадать в жидкость, омывающую сердце и, следовательно, может быть там обнаружен. Несмотря на то что приснившаяся мне концепция эксперимента выглядела достаточно случайной, результат вопреки всему оказался положительным. (Loewi, 1953, pp. 33–34.)

Активное вещество, которое Лёви назвал *вагусстофф* (с нем. “блуждающая субстанция”), оказалось ацетилхолином. Как мы узнаем из этой главы, ацетилхолин также является посредником в синапсах между нервами и скелетными мышцами. Воздействие ацетилхолина на скелетную мышцу, в отличие от сердца, вызывает ее возбуждение и сокращение.

в ЦНС также используют химические медиаторы; на самом деле химические синапсы составляют большинство синапсов в мозге. На протяжении следующих десятилетий новые методы изучения молекул, принимающих

участие в синаптической передаче, показали, что синапсы являются гораздо более сложными, чем предполагали многие ученые.

Синаптическая передача — это обширная и очень интересная тема. Действия психоактивных веществ, причины психических нарушений, нервные основы обучения и памяти — без преувеличения все функции нервной системы — невозможно постичь без знаний о синаптической передаче. Поэтому мы посвятим этой теме несколько глав, сосредоточившись главным образом на химических синапсах. В этой главе мы изучим базовые принципы синаптической передачи. Как выглядят разные типы синапсов? Как работают нейромедиаторы на постсинаптической мембране? Как одиночный нейрон собирает воедино и обрабатывает информацию, поступающую в него из тысяч синапсов?

ТИПЫ СИНАПСОВ

Мы ознакомились с синапсом в главе 2. Синапс — это особое место, в котором нейрон контактирует с другим нейроном или клеткой иного типа (мышечной или железистой). Информация обычно следует в одном направлении, от нейрона к клетке-мишени. Первый в цепи нейрон называют *пресинаптическим*, а клетку-мишень — *постсинаптической*. Давайте рассмотрим подробнее различные типы синапсов.

Электрические синапсы

Электрические синапсы достаточно просты по своей структуре и функциям и позволяют направлять переход ионных потенциалов от одной клетки к другой. Электрические синапсы возникают в особых местах, называемых **щелевыми контактами** (или **щелевыми соединениями**). Щелевые контакты возникают между клетками практически во всех частях тела, и в них участвуют множество клеток не нейронной природы, такие как эпителиальные, гладкие и сердечные мышечные клетки, клетки печени, некоторые железистые клетки и клетки глии.

Соединяя нейроны, щелевой контакт работает как электрический синапс. В месте щелевого контакта оболочки двух клеток находятся на расстоянии около 3 нм, а пространство между ними заполнено белками *коннексинами*. Существует свыше 20 различных подвидов коннексинов, больше половины из которых встречается в мозге. Шесть субъединиц коннексина объединяются, образуя канал, называемый *коннексоном*, а два коннексона, по одному с каждой клетки, сливаются, образуя *канал щелевого контакта* (рис. 5.1). Этот канал позволяет ионам из цитоплазмы одной клетки беспрепятственно проходить в цитоплазму другой клетки. Поры большинства

каналов щелевых контактов имеют относительно большой диаметр. Он составляет 1-2 нм, чего вполне достаточно для прохождения большинства внутриклеточных ионов и некоторых мелких органических молекул.

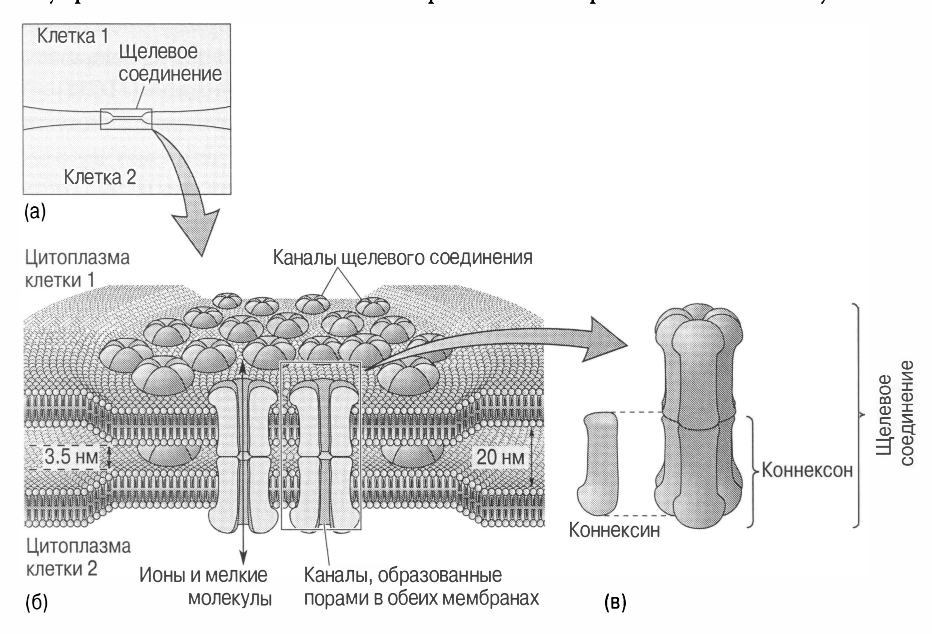


Рис. 5.1. **Щелевой контакт.** (**а**) Нейриты двух клеток, соединенные щелевым контактом. (**б**) При увеличении видны каналы щелевых контактов, объединяющие две клетки. Ионы и мелкие молекулы могут проходить через эти каналы в обоих направлениях. (**в**) Шесть субъединиц коннексина образуют коннексон, два коннексона формируют один канал щелевого контакта, а множество каналов щелевого контакта вместе образуют щелевой контакт

Большинство щелевых контактов позволяют ионным зарядам одинаково хорошо проходить в обоих направлениях, поэтому, в отличие от большинства химических синапсов, электрические синапсы двунаправленные. Из-за того что электрический заряд (в виде ионов) может проходить через эти каналы, клетки, соединенные таким образом, называют *электрически спаренными*. Передача в электрическом синапсе происходит очень быстро и, если синапс достаточно велик, практически бесперебойно. Поэтому потенциал действия в пресинаптическом нейроне может с минимальной задержкой вызывать потенциал действия в постсинаптическом нейроне. У беспозвоночных видов, таких как ракообразные, электрические синапсы расположены между чувствительными и двигательными нейронами в путях, ответственных за реакцию бегства. Этот механизм позволяет животному быстро убежать при столкновении с опасностью.

Исследования последних лет показали, что электрические синапсы встречаются практически во всех частях ЦНС млекопитающих (рис. 5.2, *а*). Когда два нейрона электрически спарены, потенциал действия пресинаптического нейрона заставляет небольшой ионный заряд перейти через каналы щелевидных контактов к другому нейрону. Этот заряд вызывает электрически-опосредованный **постсинаптический потенциал** (**ПСП**) во втором нейроне (рис. 5.2, *б*). Обратите внимание: благодаря двунаправленности большинства электрических синапсов потенциал действия во втором нейроне, в свою очередь, вызовет ПСП в первом нейроне. ПСП, генерируемый одиночным электрическим синапсом в мозге млекопитающих, обычно невелик и составляет около 1 мВ или меньше в своем пике. Этого заряда может оказаться недостаточно, чтобы вызвать потенциал действия в постсинаптической клетке. Один нейрон обычно образует электрические синапсы с несколькими другими нейронами, поэтому несколько одновременных ПСП могут сильно возбудить клетку. Это пример синаптической интеграции, которая будет рассмотрена далее в этой главе.

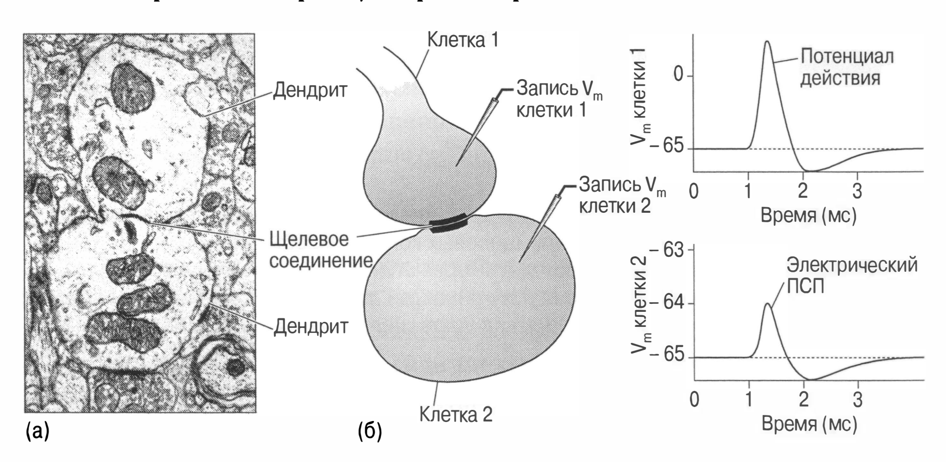


***Рис. 5.2.* Электрические синапсы.** (**а**) Щелевой контакт между дендритами двух нейронов образует электрический синапс. (**б**) Потенциал действия пресинаптического нейрона заставляет небольшой ионный заряд перейти через каналы щелевых контактов к другому нейрону, вызывая электрический постсинаптический потенциал (ПСП). (*Источник:* часть "а" из Sloper and Powell, 1978)

Конкретные роли электрических синапсов варьируют в зависимости от зоны мозга. Их часто находят в зонах, где для нормальной работы требуется высокая синхронизация активности соседних нейронов. Например, нейроны ядра в стволе мозга, называемом *нижней оливой*, могут генерировать небольшие колебания мембранного заряда и гораздо реже — потенциалы действия. Аксоны этих нейронов следуют к мозжечку и играют

важную роль в координации движений. Они также образуют щелевые контакты друг с другом. Заряд, проходящий через щелевые контакты во время мембранных колебаний и потенциалов действия, служит для синхронизации и координации активности нейронов нижней оливы (рис. 5.3, *а*), а это в свою очередь способствует очень точному управлению движениями. Майкл Лонг и Барри Коннорс из Университета Брауна открыли, что генетическая делеция критического белка щелевидных контактов, называемого *коннексином-36* (*Cx36*), не влияет на способность нейронов генерировать колебания и потенциалы действия, но нарушает их синхронность вследствие потери функционирующих щелевых контактов (рис. 5.3, *б*).

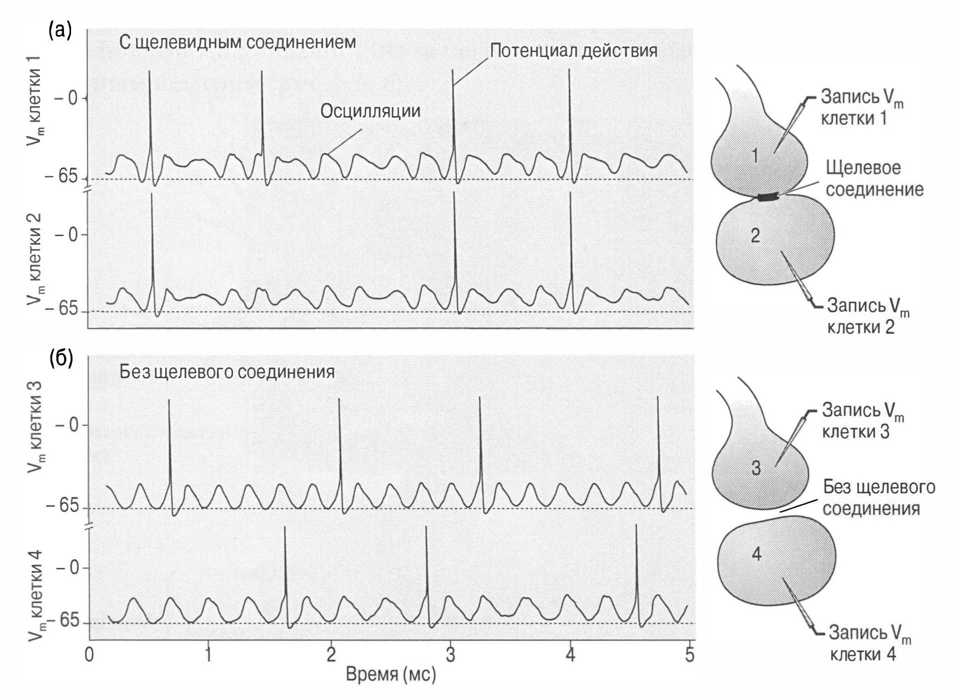


***Рис. 5.3.* Электрические синапсы помогают нейронам синхронизировать их активность.** Некоторые нейроны ствола мозга генерируют небольшие регулярные колебания мембранного заряда (V_m) и изредка потенциалы действия. (**а**) Когда два нейрона соединены щелевым контактом (клетки 1 и 2), колебания и потенциалы действия в них хорошо синхронизированы. (**б**) Аналогичные нейроны без щелевых контактов (клетки 3 и 4) генерируют совершенно некоординированные колебания и потенциалы действия. (*Источник:* Long et al., 2002, p. 10 903)

Щелевидные контакты между нейронами и другими клетками особенно часто встречаются на ранних этапах развития. Существуют доказательства того, что на протяжении внутриутробного и послеродового развития

мозга щелевые контакты позволяют соседним клеткам обмениваться электрическими и химическими сигналами, что может способствовать координации их роста и созревания.

Химические синапсы

Большинство синаптических соединений в нервной системе взрослого человека являются химическими синапсами, поэтому оставшаяся часть этой главы и следующие главы будут посвящены исключительно химическим синапсам. Прежде чем рассматривать отдельные виды химических синапсов, давайте подробнее изучим некоторые их общие характеристики (рис. 5.4).

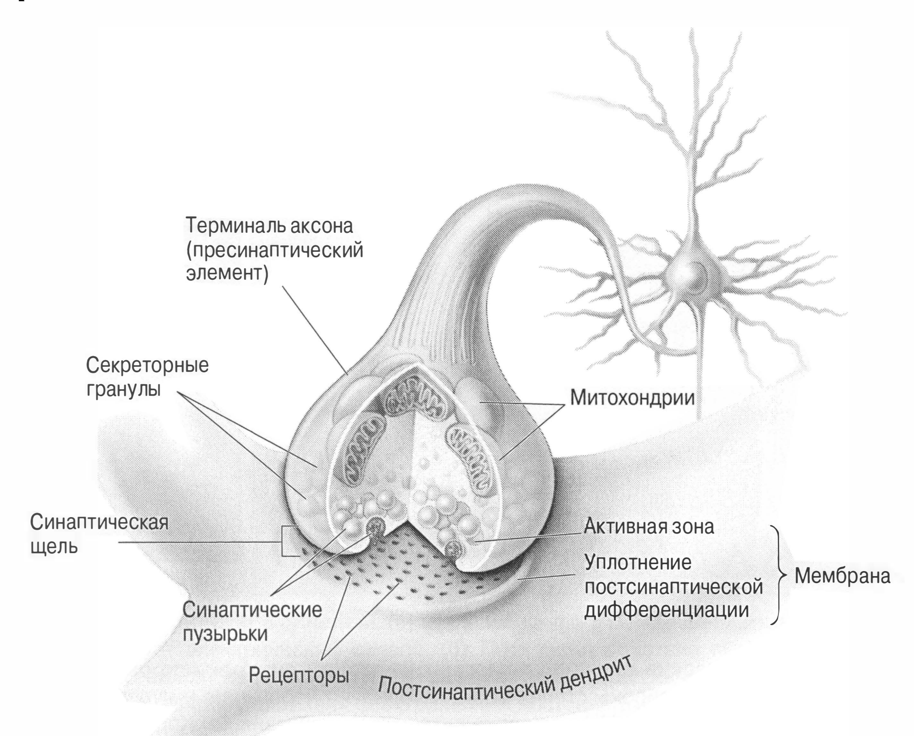


Рис. 5.4. **Элементы химического синапса**

Пресинаптическая и постсинаптическая мембраны химического синапса разделены *синаптической щелью*, которая имеет ширину 20–50 нм, что в 10 раз больше толщины щелевидных контактов. Синаптическая щель

заполнена матриксом из волокнистого внеклеточного белка. Одной из функций этого белка матрикса является склеивание пресинаптической и постсинаптической мембран вместе. Пресинаптическая сторона синапса, иногда называемая *пресинаптическим элементом*, обычно представлена терминалью аксона. В терминалях содержится огромное количество мелких шариков диаметром 50 нм, покрытых мембраной, которые называются *синаптическими пузырьками* (рис. 5.5, *а*). Эти пузырьки содержат нейромедиатор, химическое вещество, предназначенное для связи с постсинаптической мембраной. В некоторых терминалях аксона также могут содержаться крупные пузырьки, называемые **секреторными гранулами**. Секреторные гранулы содержат растворимый белок, который выглядит темным при электронной микроскопии, из-за чего их порой называют **пузырьками с плотным центром** (рис. 5.5, *б*).

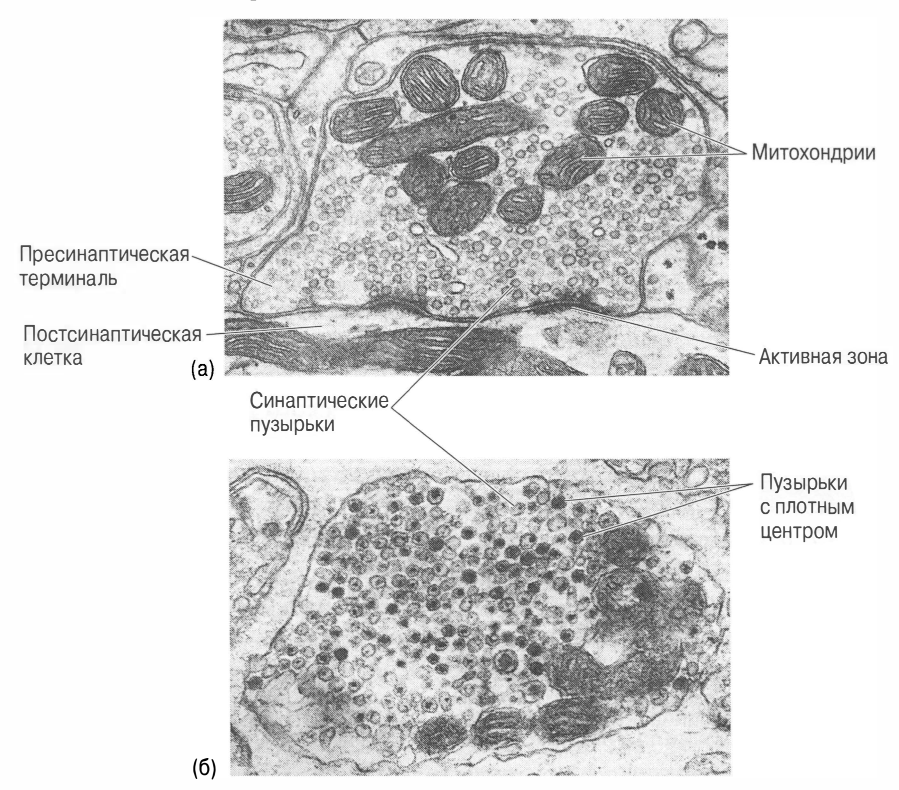


***Рис. 5.5.* Химические синапсы под электронным микроскопом.** (**а**) Быстровозбудимые синапсы в ЦНС. (**б**) Синапс в ПНС с большим количеством пузырьков с плотным центром. (*Источники:* часть “a” из Heuser and Reese, 1977, p. 262; часть “b” из Heuser and Reese, 1977, p. 278)

Плотные накопления белка, прилегающего к мембранам по обе стороны синаптической щели, называют сборным понятием — **мембранная дифференциация**. На *пресинаптической* стороне мембранные белки, выступающие в цитоплазму терминали аксона, иногда напоминают целое поле маленьких пирамидок. Эти пирамидки и связанная с ними мембрана являются фактическим местом высвобождения нейромедиаторов; этот комплекс называется **активной зоной**. Синаптические пузырьки скапливаются в цитоплазме возле активных зон (рис. 5.4).

Плотное скопление белка в *постсинаптической* мембране и непосредственно под ней называют **постсинаптическим уплотнением**. Постсинаптическое уплотнение содержит рецепторы к нейромедиаторам, которые преобразуют *межклеточный* сигнал (нейромедиатор) во *внутриклеточный* (изменение мембранного потенциала или химические изменения) сигнал постсинаптической клетки. Как мы увидим позже, природа этой постсинаптической реакции может быть различной, в зависимости от типа рецептора, активируемого нейромедиатором.

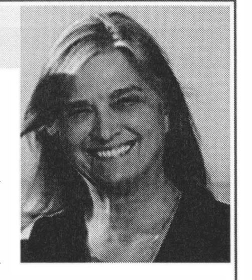
Химические синапсы ЦНС

В ЦНС синапсы можно различать по тому, какая часть нейрона является постсинаптической по отношению к терминали аксона. Если постсинаптическая мембрана расположена на дендрите, то такой синапс называют *аксо-дендритическим*. Если же постсинаптическая мембрана расположена на теле клетки, то синапс называют *аксо-соматическим*. В некоторых случаях постсинаптическая мембрана расположена на другом аксоне, а такие синапсы называют *аксо-аксональными* (рис. 5.6). Когда пресинаптический аксон контактирует с шипиком постсинаптического дендрита, то синапс называется *аксо-шипиковым* (рис. 5.7, *а*). У некоторых особых нейронов *дендриты* образуют синапсы друг с другом; эти синапсы называются *дендро-дендритическими*. Размеры и формы синапсов ЦНС значительно различаются (рис. 5.7, *а–г*). Мелкие детали синаптических структур можно рассмотреть лишь под мощным увеличением электронного микроскопа (врезка 5.2).

Синапсы ЦНС можно разделить на две большие группы по различиям во внешнем виде их пресинаптических и постсинаптических мембран. Синапсы, у которых постсинаптическое уплотнение (ПУ) больше, а синаптическая щель шире, называют *асимметрическими синапсами I типа по Грею*; те же, у которых ПУ не так выражено, а синаптическая щель узкая, называются *симметрическими синапсами II типа по Грею* (рис. 5.8). Как мы узнаем позже в этой главе, такие структурные различия скрывают функциональные различия. Синапсы I типа по Грею обычно являются возбуждающими, в то время как синапсы II типа по Грею являются тормозящими.



Врезка 5.2. **Дорогой открытий**



Из любви к дендритным шипам

автор: Кристен М. Харрис

Когда я впервые увидела дендритные шипики через электронный микроскоп, это была любовь с первого взгляда, и этот роман еще не закончился. Я была выпускницей новой нейробиологической и поведенческой программы в Университете Иллинойса, и это был по-настоящему захватывающий период в нейронауках. В 1979 г. Нейронаучное общество включало в себя всего пять тысяч участников (сегодня их больше 25 тысяч), и мой членский номер, который я получила в год своего выпуска и который остается за мной до сих пор, — 2500.

Я надеялась узнать, как же выглядят те самые дендритные шипы. Для этого я занималась тренировкой лабораторных животных, а затем с помощью метода Гольджи вычисляла изменения количества и формы шипов. С энтузиазмом я разработала эффективный, как мне казалось, проект, который позволял подготавливать препараты мозга нескольких крыс одновременно, делать срезы всего мозга, проверять качество импрегнации препарата серебром, а затем сохранять срезы тканей в бутаноле до прибытия студентов, чтобы помочь им освоить микроскопию. К нашему разочарованию, спустя пару месяцев оказалось, что все серебро из образцов испарилось. Клетки было невозможно рассмотреть, а проект был окончательно похоронен.

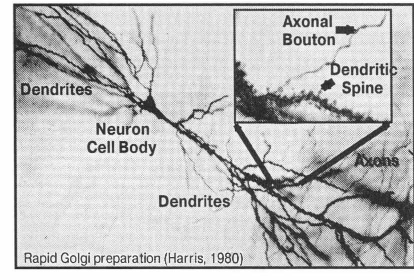


Рис. А

На Гордоновской исследовательской конференции мне посчастливилось познакомиться с профессором Тимоти Тэйлером. Он недавно перевез свои препараты гиппокампа из Норвегии в США и как раз готовился к переезду его лаборатории из Гарварда в новую медицинскую школу в Рутстауне, штат Огайо. Я по-прежнему была увлечена срезами мозга и потенциалом их экспериментальной ценности, поэтому разработала метод срезов окрашенных по Гольджи препаратов и перебралась в Рутстаун, чтобы работать вместе с профессором Тэйлером и заодно готовить свою докторскую диссертацию. Теперь я делала по одному срезу и, как видно на рис. А, шипы дендритов изящно вырисовывались на препарате. Однако разрешение светового микроскопа не позволяло точно измерять количество и размеры миниатюрных шипиков.

Во время учебы в аспирантуре я посещала летний курс нейробиологии в Морской биологической лаборатории в Вудс Хоул, штат Массачусетс. Там я впервые узнала о трехмерной электронной микроскопии последовательных срезов. И меня это зацепило. С помощью трехмерной электронной микроскопии можно создавать реконструкции дендритов, аксонов и глии и не просто вычислять и измерять дендритные шипы, но и определять места образования синапсов между ними, а также расположение глии относительно синапсов (рис. Б). Платформа

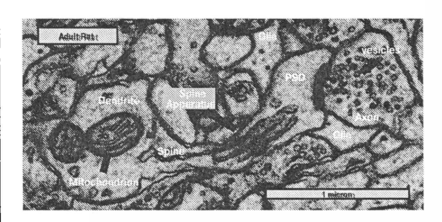


Рис. Б

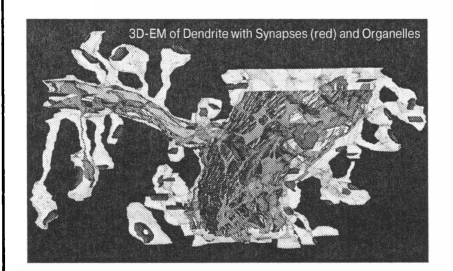


Рис. В

трехмерной электронной микроскопии предоставляла невероятный простор для открытий. Моя жизнь и впредь была посвящена процессу изучения образования синапсов и их пластичности в процессе обучения и памяти в мозге.

Начало моей карьеры пришлось на поистине революционное время в молекулярной биологии, и тогда мало кто из студентов и даже ученых разделял мой энтузиазм по отношению к трехмерной электронной микроскопии. Предвзятость резко испарилась, как только ученые осознали важность совместной работы молекул с внутриклеточными органеллами в тесных пространствах, таких как дендриты и их шипы. К тому же все карты нейронных схем должны включать синапсы. На рис В показано недавнее трехмерное изображение, полученное с помощью электронной микроскопии, с цветовой кодировкой органелл и синаптических структур. Это действительно потрясающе — быть частью такого события. Новейшие открытия указывают на важность пластичности синаптических структур мозга во время нормальной его работы и при поражении заболеваниями, которые столь драматически сказываются на человеческой личности.

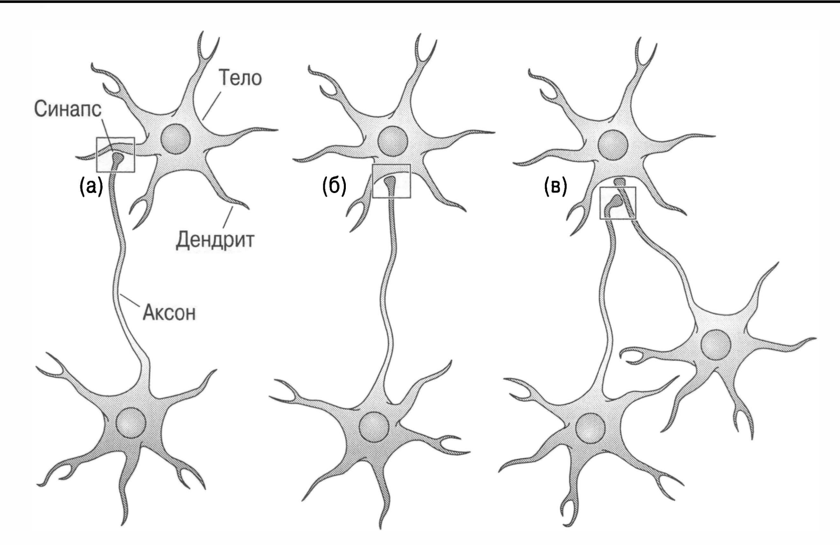


***Рис. 5.6.* Синаптические взаимоотношения в ЦНС.** (**а**) Аксо-дендритический синапс. (**б**) Аксо-соматический синапс. (**в**) Аксо-аксональный синапс

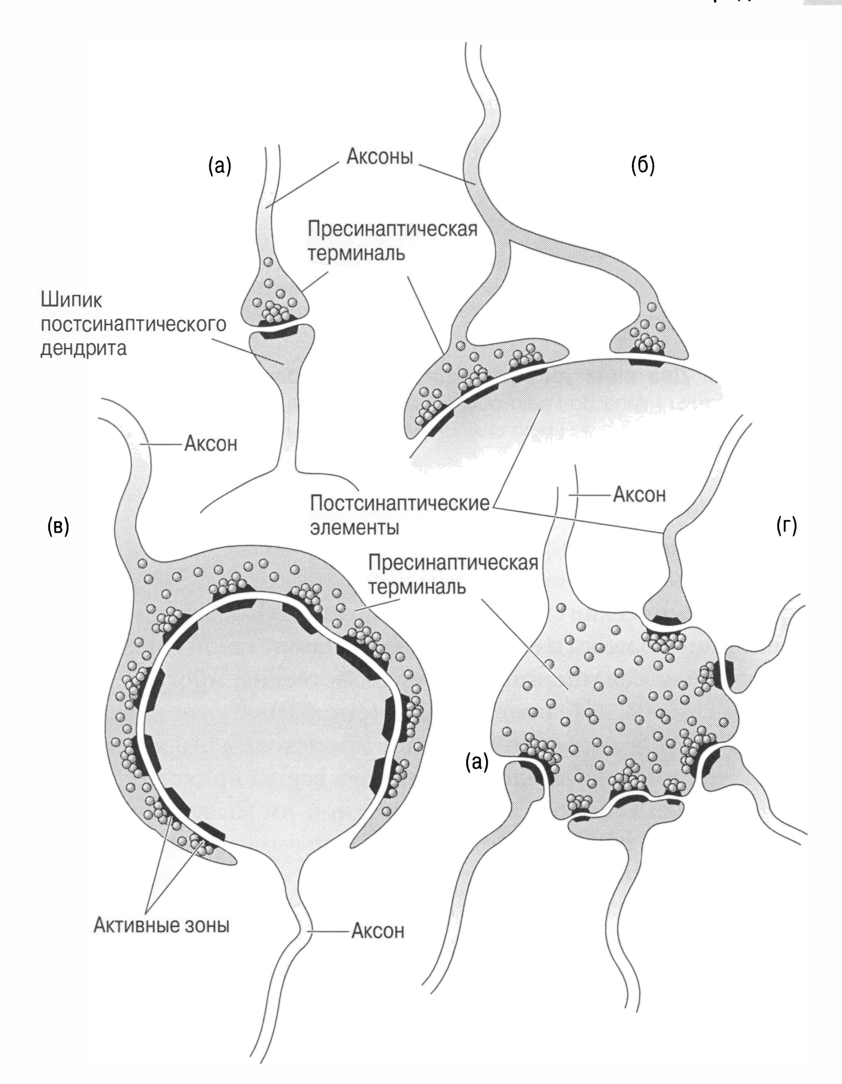


Рис. 5.7. **Различные формы и размеры синапсов ЦНС.** (**а**) Аксо-шипиковый синапс: небольшая пресинаптическая терминаль аксона контактирует с постсинаптическим дендритным шипом. Обратите внимание, что пресинаптической терминали свойственно скопление большого количества пузырьков, а для постсинаптических структур характерно наличие постсинаптических уплотнений. (**б**) Аксон разветвляется, образуя две пресинаптические терминали, одну крупнее, вторую поменьше, которые контактируют с телом одной постсинаптической клетки. (**в**) Непривычно крупная терминаль пресинаптического аксона контактирует и окружает постсинаптический нейрон. (**г**) Непривычно крупная терминаль пресинаптического аксона контактирует с пятью постсинаптическими дендритными шипами. Обратите внимание: крупные синапсы имеют больше активных зон

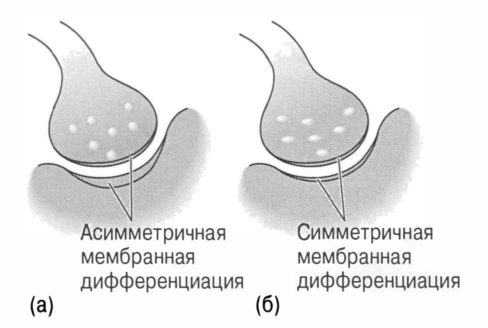


Рис. 5.8. **Два вида дифференциации мембран в синапсах ЦНС.**
(**а**) Синапсы I типа по Грею обычно асимметричные и возбуждающие.
(**б**) Синапсы II типа по Грею симметричные и обычно тормозящие

Нейромышечное соединение

Синаптические связи присутствуют и за пределами ЦНС. Например, аксоны автономной нервной системы иннервируют железы, гладкие мышцы и сердце. Химические синапсы также возникают между аксонами мотонейронов спинного мозга и скелетными мышцами. Такой синапс называют **нейромышечным соединением**, и ему свойственны многие структурные особенности химических синапсов ЦНС (рис. 5.9).

Передача в нейромышечном синапсе происходит быстро и надежно. Потенциал действия двигательного нейрона всегда приводит к возникновению потенциала действия в иннервируемой им мышечной клетке. Частично надежность обеспечивается структурными особенностями нейромышечных соединений. Одной из важнейших особенностей является их размер — это одни из самых крупных синапсов в теле. Пресинаптическая терминаль также содержит большое количество активных зон. Помимо прочего, постсинаптическая мембрана, называемая здесь **двигательной конечной пластинкой**, содержит несколько небольших углублений. Активные зоны пресинаптической мембраны расположены прямо напротив этих углублений, а постсинаптическая мембрана на дне углублений наполнена большим количеством рецепторов к нейромедиаторам. Такое строение позволяет большому количеству молекул нейромедиаторов выделяться в места с высокой чувствительностью постсинаптической мембраны.

Из-за того что нейромышечные синапсы более доступны для изучения учеными, чем синапсы ЦНС, б*о*льшая часть наших знаний о механизме синаптической передачи была изначально получена именно от них. Нейромышечные синапсы также имеют большое клиническое значение: лекарства, токсины и болезни, влияющие на них, напрямую воздействуют на жизненные функции организма.

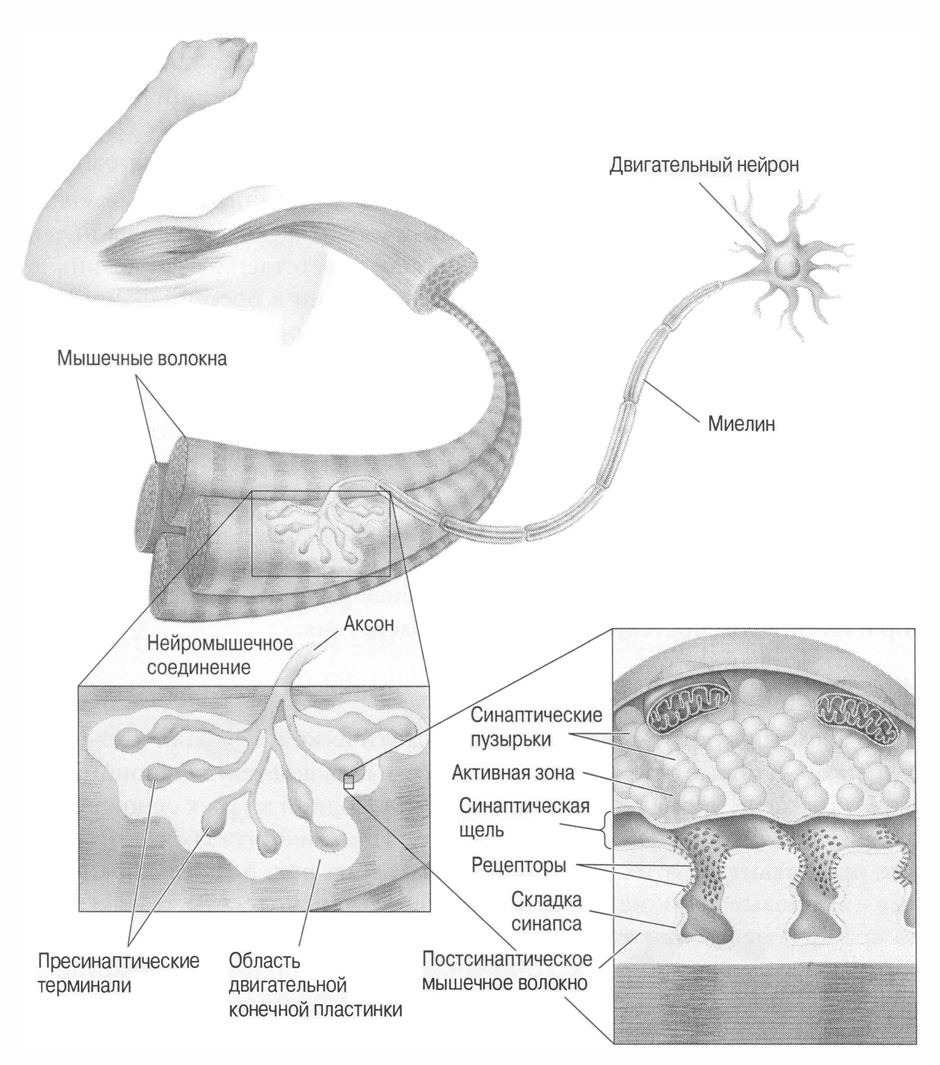


Рис. 5.9. **Нейромышечное соединение.** Постсинаптическая мембрана, известная здесь как двигательная конечная пластинка, содержит углубления с большим количеством рецепторов к нейромедиаторам

ПРИНЦИПЫ ХИМИЧЕСКОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

Давайте рассмотрим основные требования к химической синаптической передаче. Должен существовать механизм для синтеза нейромедиаторов и их упаковки в синаптические пузырьки; механизм, вызывающий выброс содержимого пузырьков в синаптическую щель в ответ на пресинаптический потенциал действия; механизм, ответственный за возникновение электрической или биохимической реакции в постсинаптическом нейроне; и механизм для удаления нейромедиатора из синаптической щели. А для эффективной чувствительности, восприятия и контроля движений эти все процессы должны происходить очень быстро, в течение миллисекунд. Неудивительно, что физиологи изначально скептически относились к наличию химических синапсов в мозгу!

К счастью, благодаря нескольким десятилетиям исследований этого вопроса мы сегодня понимаем, насколько эффективно выполняются все элементы синаптической передачи. Здесь будет приведен короткий обзор основных принципов. В главе 6 мы подробнее рассмотрим каждый медиатор и их способы постсинаптического воздействия.

Нейромедиаторы

Со времени открытия химической синаптической передачи исследователи находят новые нейромедиаторы в мозгу. В нашем текущем понимании все основные нейромедиаторы принадлежат к одной из трех основных категорий: (1) *аминокислоты*, (2) *амины* или (3) *пептиды* (табл. 5.1). Некоторые представители этих категорий показаны на рис. 5.10. Аминокислотные и аминовые нейромедиаторы – это небольшие молекулы, содержащие по крайней мере один атом азота, и они находятся в синаптических пузырьках и выделяются из них. Пептидные нейромедиаторы – это крупные молекулы, цепи аминокислот, которые хранятся в секреторных гранулах и выделяются из них. Как уже говорилось ранее, синаптические пузырьки часто встречаются в одной терминали аксона с секреторными гранулами. Следуя из этого наблюдения, пептиды часто присутствуют в терминалях аксонов, содержащих аминовые и аминокислотные нейромедиаторы. Как вы вскоре узнаете, различные нейромедиаторы выделяются в синапс при различных условиях.

Разные нейроны мозга выделяют разные нейромедиаторы. Скорость синаптической передачи значительно варьирует. Быстрые формы синаптической передачи длятся около 10–100 мс, и в большинстве синапсов ЦНС происходят посредством аминокислот **глутамата** (**Глу**),

гамма-аминомасляной кислоты (**ГАМК**) и **глицина** (**Гли**). Посредством амина **ацетилхолина** (**АХ**) происходит быстрая синаптическая передача во всех нейромышечных соединениях. Медленные формы синаптической передачи могут длиться от сотни миллисекунд до минут; они могут возникать в ЦНС и ПНС с участием нейромедиаторов из всех трех категорий.

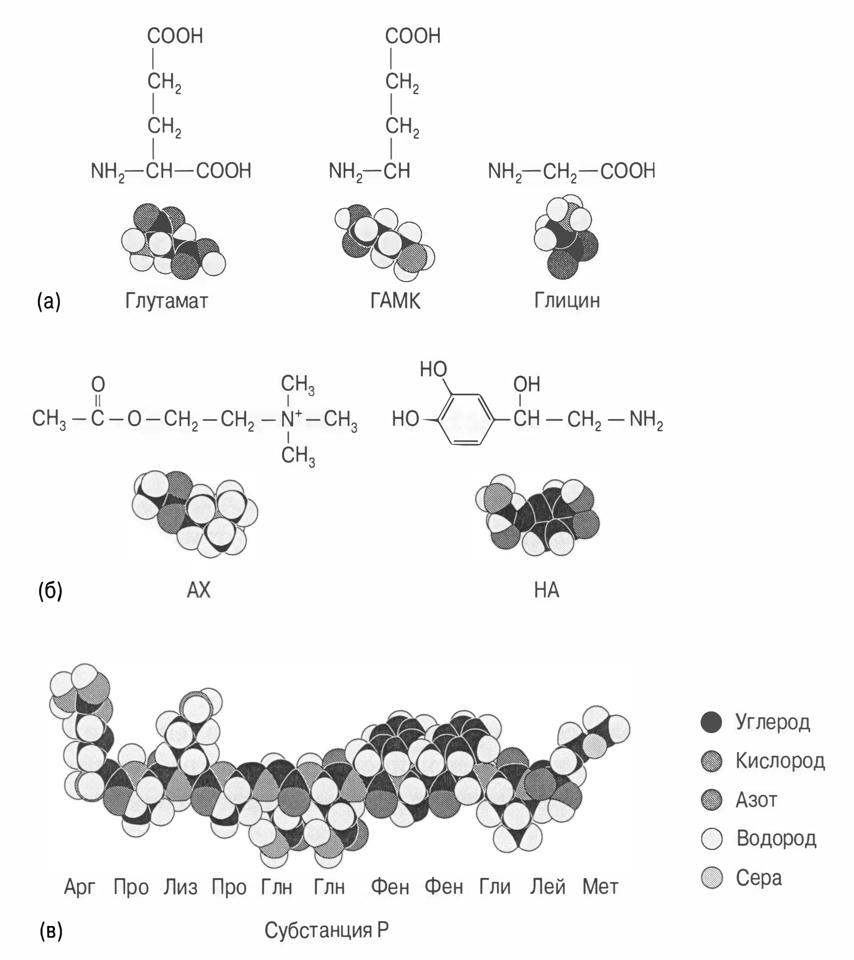


Рис. 5.10. **Примеры нейромедиаторов.** (**а**) Аминокислотные нейромедиаторы глутамин, ГАМК и глицин. (**б**) Аминовые нейромедиаторы ацетилхолин и норадреналин. (**в**) Пептидный нейромедиатор субстанция-Р. (Аббревиатуры и химическую структуру аминокислот в составе субстанции-Р см. на рис. 3.4, *б*)

Таблица 5.1. Основные нейромедиаторы

Аминокислоты	Амины	Пептиды
Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)	Ацетилхолин (АХ)	Холецистокинин (ХЦК)
Глутамат (Глу)	Дофамин (ДА)	Динорфин
Глицин (Гли)	Адреналин	Энкефалины (Энк)
	Гистамин	N-ацетиласпартилглутамат (NААГ)
	Норадреналин (НА)	Нейропептид-Y
	Серотонин (5-ГТ)	Соматостатин
		Субстанция-Р
		Тиреотропин-рилизинг-гормон
		Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)

Синтез и хранение нейромедиаторов

Для химической синаптической передачи требуется, чтобы нейромедиатор был синтезирован и готов к высвобождению. Разные нейромедиаторы синтезируются разными путями. Например, глутамат и глицин принадлежат к числу 20 аминокислот — строительных материалов для белков организма (рис. 3.4, *б*); следовательно, большое их количество находится в клетках организма, в том числе в нейронах. ГАМК и амины, напротив, синтезируются главным образом нейронами, которые их выделяют. Эти нейроны содержат особые ферменты, которые синтезируют нейромедиаторы из различных метаболических предшественников. Ферменты, синтезирующие аминокислотные и аминовые нейромедиаторы, транспортируются к терминалям аксона, где они быстро и локально управляют синтезом нейромедиатора.

После синтеза в цитозоле терминали аксона аминокислотные и аминовые нейромедиаторы должны попасть в синаптические пузырьки. За накопление этих нейромедиаторов в синаптических пузырьках отвечают **переносчики** — особые белки, встроенные в оболочку синаптических пузырьков.

Для синтеза и накопления пептидов в секреторных гранулах используется несколько иной механизм. Как мы узнали из глав 2 и 3, пептиды образуются, когда аминокислоты связываются последовательно рибосомами

в теле клетки. В случае с пептидными нейромедиаторами этот процесс происходит в шероховатом ЭР. Обычно длинный пептид, синтезируемый в шероховатом ЭР, разделяется в комплексе Гольджи, а меньший из двух фрагментов собственно и является активным пептидом. Секреторные гранулы, содержащие пептидный нейромедиатор, отпочковываются от комплекса Гольджи и переносятся аксонным транспортом к терминали аксона. На рис. 5.11 показано сравнение синтеза и накопления аминовых и аминокислотных нейромедиаторов с синтезом и хранением пептидных нейромедиаторов.

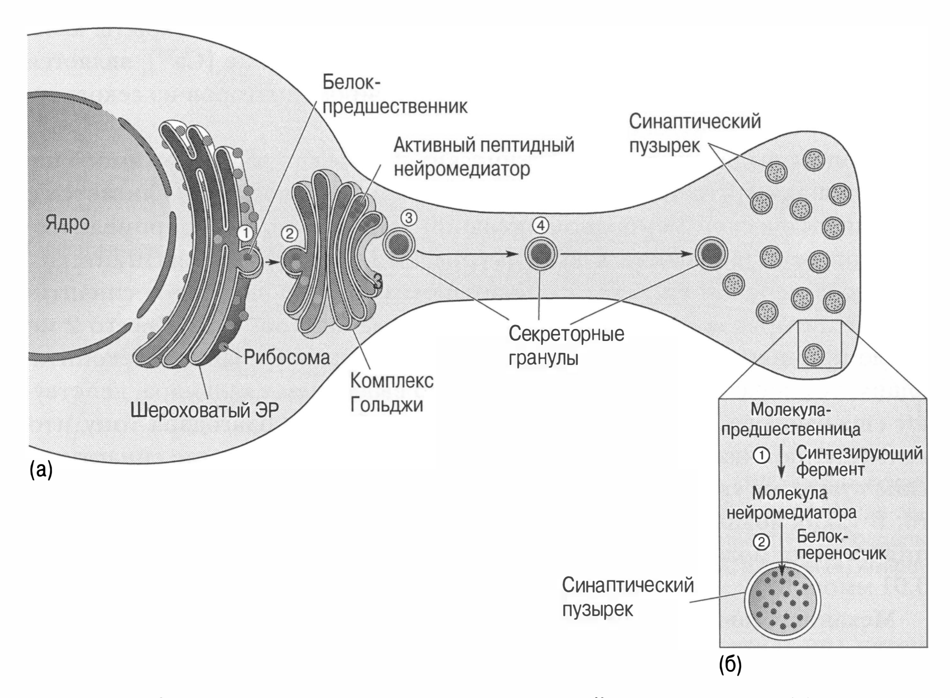


***Рис. 5.11.* Синтез и хранение разных типов нейромедиаторов.** (**а**) Пептиды: 1) пептид-предшественник синтезируется в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме; 2) пептид-предшественник в комплексе Гольджи разделяется, в результате чего образуется активный нейромедиатор; 3) секреторные пузырьки, содержащие пептид, отпочковываются от комплекса Гольджи; 4) секреторные гранулы переносятся аксонным транспортом к терминалям аксона, где они и хранятся. (**б**) Аминовые и аминокислотные нейромедиаторы: 1) ферменты в цитозоле преобразуют молекулы-предшественники в молекулы нейромедиаторов; 2) белки-переносчики укладывают нейромедиаторы в синаптические пузырьки в терминалях аксона, где те и хранятся

Высвобождение нейромедиаторов

Высвобождение нейромедиатора запускается поступлением потенциала действия в терминаль аксона. Деполяризация мембраны терминали вызывает открытие **потенциал-зависимых кальциевых каналов** в активных зонах. Эти мембранные каналы очень похожи на натриевые каналы, рассмотренные в главе 4, с той лишь разницей, что они проницаемы для ионов Ca^{2+}, а не Na^{+}. На ионы кальция действует большая сила, заставляющая их двигаться внутрь. Вспомните, что внутренняя концентрация ионов кальция — $[Ca^{2+}]_i$ — очень низкая и равна 0,0002 ммоль; поэтому кальций заполняет цитоплазму терминали аксона до тех пор, пока открыты кальциевые каналы. Возникшее вследствие этого увеличение $[Ca^{2+}]_i$ является сигналом, приводящим к высвобождению нейромедиаторов из секреторных гранул.

Процесс выделения из синаптических пузырьков их содержимого называется **экзоцитозом**. Мембрана синаптического пузырька сливается с пресинаптической мембраной активной зоны, позволяя нейромедиаторам попасть в синаптическую щель (рис. 5.12). Исследования гигантских синапсов нервной системы кальмара показали, что экзоцитоз синаптических пузырьков может происходить весьма быстро, спустя всего 2 мс после проникновения ионов кальция в терминаль. Синапсы млекопитающих, температура тела которых обычно выше, чем у кальмара, действуют еще быстрее. Экзоцитоз происходит так быстро благодаря тому, что кальций проникает в активные зоны как раз в тех местах, где синаптические пузырьки уже готовы и ожидают высвобождения своего содержимого. В таких локальных "микродоменах" вокруг активных зон концентрация кальция может достигать относительно высоких показателей (более 0,01 ммоль).

Механизм, посредством которого $[Ca^{2+}]_i$ стимулирует экзоцитоз, сейчас интенсивно изучается. Скорость высвобождения нейромедиатора позволяет предположить, что в процессе участвуют пузырьки, заранее "закрепленные" на активных зонах. Считается, что это закрепление происходит благодаря взаимодействиям между белками мембраны синаптического пузырька и белками, расположенными под активными зонами пресинаптической мембраны (врезка 5.3). В условиях высокой $[Ca^{2+}]_i$ эти белки изменяют свою пространственную структуру, позволяя слиться фосфолипидам пузырька и пресинаптической мембраны, тем самым образуя пору, через которую нейромедиатор и выходит в синаптическую щель. Отверстие этой поры продолжает расширяться до тех пор, пока мембрана синаптического пузырька полностью не встроится в пресинаптическую мембрану (рис. 5.13). Мембрана пузырька затем восстанавливается в процессе

эндоцитоза, а использованный пузырек повторно наполняется нейромедиатором (рис. 5.12). В периоды продолжительной стимуляции пузырьки мобилизуются из так называемого "резервного пула", связанного с цитоскелетом в терминали аксона. Отделение этих пузырьков от цитоскелета и закрепление их на активных зонах также инициируется повышением $[Ca^{2+}]_i$.

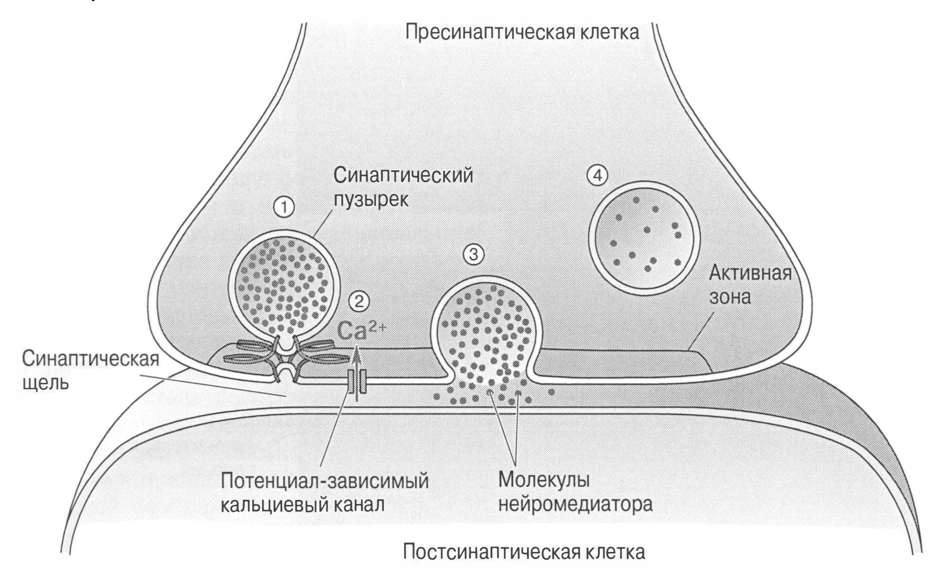


***Рис. 5.12.* Высвобождение нейромедиатора путем экзоцитоза.** (1) Синаптический пузырек, заполненный медиатором, в ответ на (2) поступление Ca^{2+} по потенциал-зависимым кальциевым каналам, (3) выделяет свое содержимое в синаптическую щель путем слияния мембраны пузырька с пресинаптической мембраной, а затем (4) нейромедиатор захватывается обратно путем эндоцитоза

Секреторные гранулы также выделяют пептидные медиаторы путем экзоцитоза кальций-зависимым способом, но обычно это происходит не в активных зонах. Из-за того, что экзоцитоз секреторных гранул происходит на некотором расстоянии от мест поступления Ca^{2+}, пептидные нейромедиаторы обычно выделяются не на каждый потенциал действия, дошедший до терминали. Наоборот, для выделения пептидов обычно требуется высокочастотная последовательность потенциалов действия, чтобы $[Ca^{2+}]_i$ во всей терминали достигла уровня, требуемого для инициации высвобождения нейромедиаторов вдали от активных зон. В отличие от быстрого высвобождения аминокислотных и аминовых нейромедиаторов, выделение пептидов — процесс неторопливый и занимает 50 мс или больше.

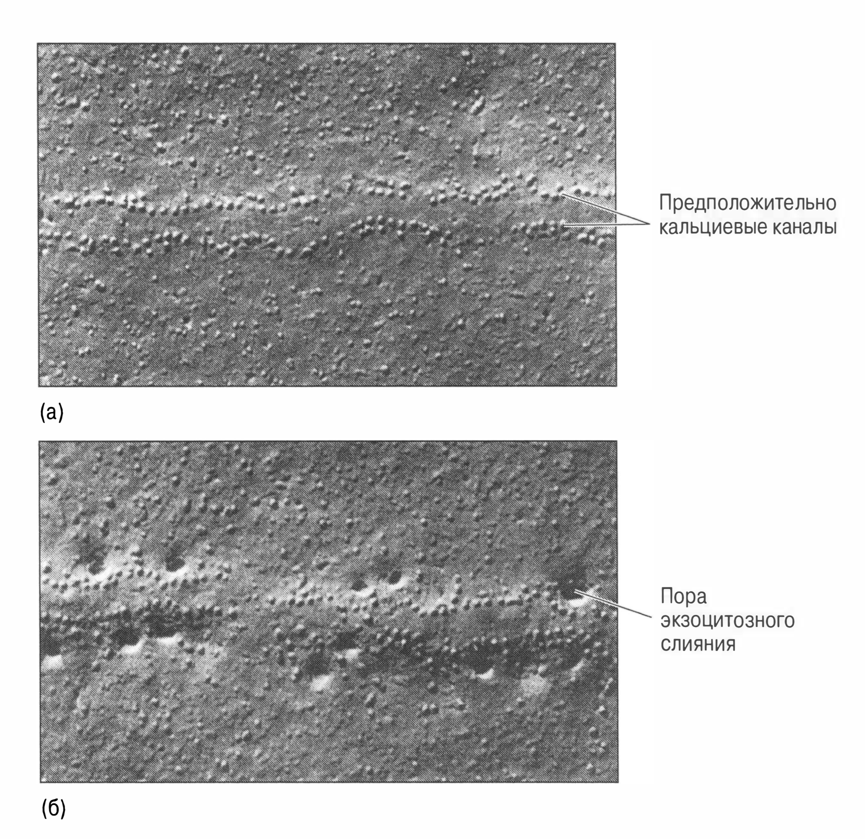


Рис. 5.13. **Так выглядит выделение нейромедиаторов со стороны рецептора.** (**а**) Это фотография наружной поверхности нейромышечного соединения у жабы. "Крупинки" — это кальциевые каналы. (**б**) На этом изображении пресинаптическая терминаль стимулирована для выделения нейромедиатора. В местах слияния пузырьков с персинаптической мембраной и выделения нейромедиаторов видны поры экзоцитозного слияния

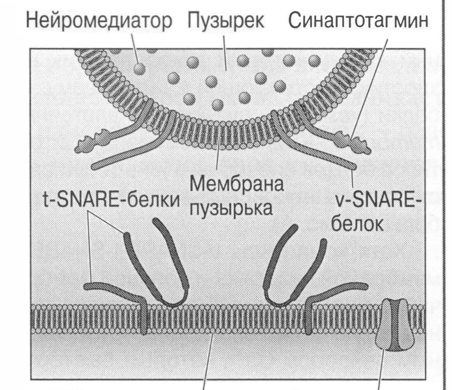


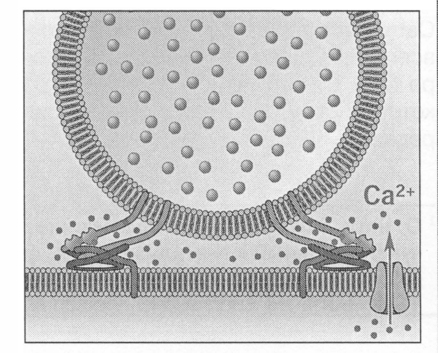
Врезка 5.3. На переднем крае науки

Как поймать пузырек

Дрожжи — это одноклеточные организмы, которые в домашнем хозяйстве ценятся за способность поднимать тесто и ферментировать виноградный сок в вино. Что примечательно, скромные дрожжи имеют тесное сходство с химическими синапсами в нашем мозге. Недавние исследования показали, что белки, управляющие секрецией в клетках дрожжей и в нейронах человеческого мозга, имеют лишь минимальные различия. Судя по всему, эти молекулы настолько широко используются, что они сохранились на протяжении более миллиарда лет эволюции и распространились по всем клеткам эукариотов.

Суть столь быстрой синаптической передачи заключается в доставке синаптического пузырька с нейромедиатором к нужному месту на пресинаптической мембране, а затем в инициации быстрого их слияния в нужное время, когда потенциал действия в терминали создаст повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле. Этот процесс экзоцитоза является частным случаем более общего явления — *мембранного траффикинга*. Клетка имеет много видов мембран, включая мембрану клетки, ядра, эндоплазматического ретикулума, комплекса Гольджи и других органелл. Во избежание внутриклеточного хаоса, каждая из этих мембран должна расположиться на своем конкретном месте внутри клетки. После должного расположения один тип мембраны зачастую требует слияния с другими мембранами. Молекулярный механизм был развит специально для доставки и слияния этих мембран, а небольшие различия молекул определяют, как и когда будет происходить мембранный траффикинг.





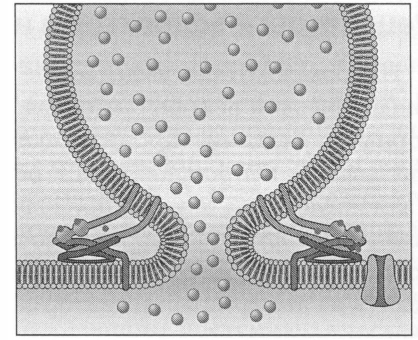


Рис. А. Белки SNARE и слияние пузырька

Специфическое связывание и слияние мембран, вероятно, зависит от белков семейства SNARE[1], впервые найденных в клетках дрожжей. Аббревиатура SNARE слишком запутанная, чтобы расшифровывать ее здесь. Эти белки позволяют одной мембране хвататься за другую. Все белки SNARE имеют липофильный конец, который закрепляет их на фосфолипидной мембране, и длинный хвостик, выступающий в цитоплазму. Синаптические пузырьки имеют "v-SNARE" белки (*vesicle* — пузырек), а клеточная оболочка имеет "t-SNARE" белки (*target membrane* — целевая мембрана). Цитозольные концы этих двух комплементарных типов белков способны очень тесно связываться, позволяя пузырьку "закрепляться" лишь в непосредственной близости от пресинаптической мембраны и нигде больше (рис. А).

Хотя комплексы v-SNARE-t-SNARE являются основным соединением между мембраной пузырька и целевой мембраной, к этому комплексу крепится чрезвычайно много других пресинаптических белков. Функции каждого из них нам еще не вполне понятны, но *синаптотагмин*, белок мембраны пузырька, является главным сенсором Ca^{2+}, который быстро запускает слияние мембран и выделение нейромедиатора. На стороне пресинаптической мембраны кальциевые каналы могут образовать стыковочные комплексы. Поскольку кальциевые каналы расположены очень близко к закрепленным синаптическим пузырькам, поступление Ca^{2+} способно вызывать поразительно быстрое выделение нейромедиатора — всего через 60 мкс в синапсах млекопитающих при свойственной им температуре тела. В мозге присутствуют несколько разных видов синаптотагминов, среди которых один специализируется исключительно на быстрой синаптической передаче.

[1] От англ. *Soluble N-ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Protein Receptor* — растворимый чувствительный к N-этилмалеимиду фактор, обеспечивающий прикрепление белков. — *Примеч. ред.*

Рецепторы и эффекторы нейромедиаторов

Нейромедиаторы, выделяемые в синаптическую щель, влияют на постсинаптический нейрон благодаря связыванию со специфическими рецепторными белками, пронизывающими постсинаптическое уплотнение. Связывание нейромедиатора с рецептором напоминает введение ключа в замочную скважину; это приводит к структурным изменениям белка, заставляя его функционировать по-другому. Несмотря на то что существует более 100 различных рецепторов к нейромедиаторам, все их можно разделить на две группы: медиатор-зависимые ионные каналы и рецепторы, сопряженные с G-белком.

Медиатор-зависимые ионные каналы

Рецепторы, известные как **медиатор-зависимые ионные каналы** – это пронизывающие мембрану белки, состоящие из 4-5 субъединиц, которые объединены таким образом, что между ними образуется пора (рис. 5.14). В норме при отсутствии нейромедиатора пора закрыта. Когда нейромедиатор связывается с особой точкой на внешней стороне канала, возникает *конформационное изменение* – небольшое изменение в субъединицах – благодаря которому в течение нескольких миллисекунд пора открывается. Функциональные последствия этого зависят от того, какие ионы способны проникать через эту пору.

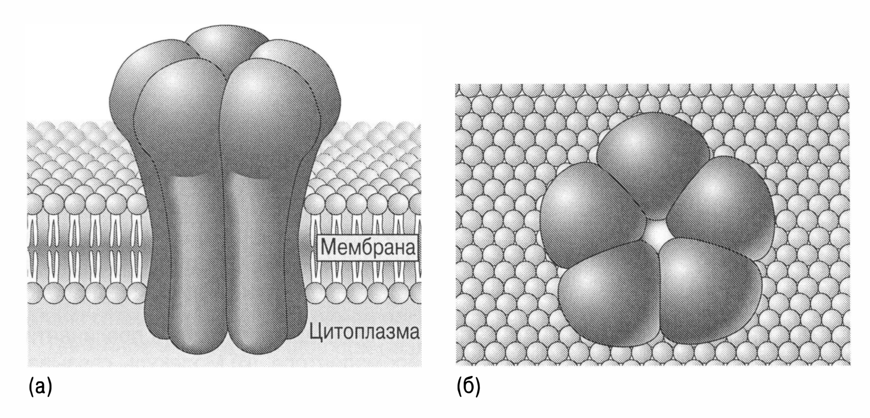


***Рис. 5.14.* Строение медиатор-зависимого ионного канала.** (**а**) Вид сбоку на АХ-зависимый ионный канал. (**б**) Вид канала сверху. Видна пора в центре пяти субъединиц

Медиатор-зависимые каналы обычно не имеют такой степени избирательности, как потенциал-зависимые ионные каналы. Например, АХ-зависимые ионные каналы нейромышечных синапсов проницаемы и для K^+ и для Na^+. Тем не менее, как правило, если открытые каналы проницаемы для Na^+, то результатом взаимодействия будет деполяризация мембраны постсинаптической клетки из состояния покоя (врезка 5.4). Из-за того, что это приближает мембранный потенциал к пороговому значению потенциала действия, этот эффект называют *возбуждающим*. Преходящая деполяризация постсинаптической мембраны, вызванная пресинаптическим выделением нейромедиатора, называется **возбуждающим постсинаптическим потенциалом** (**ВПСП**) (рис. 5.15). Синаптическая активация АХ-зависимых и глутамат-зависимых ионных каналов вызывает ВПСП.

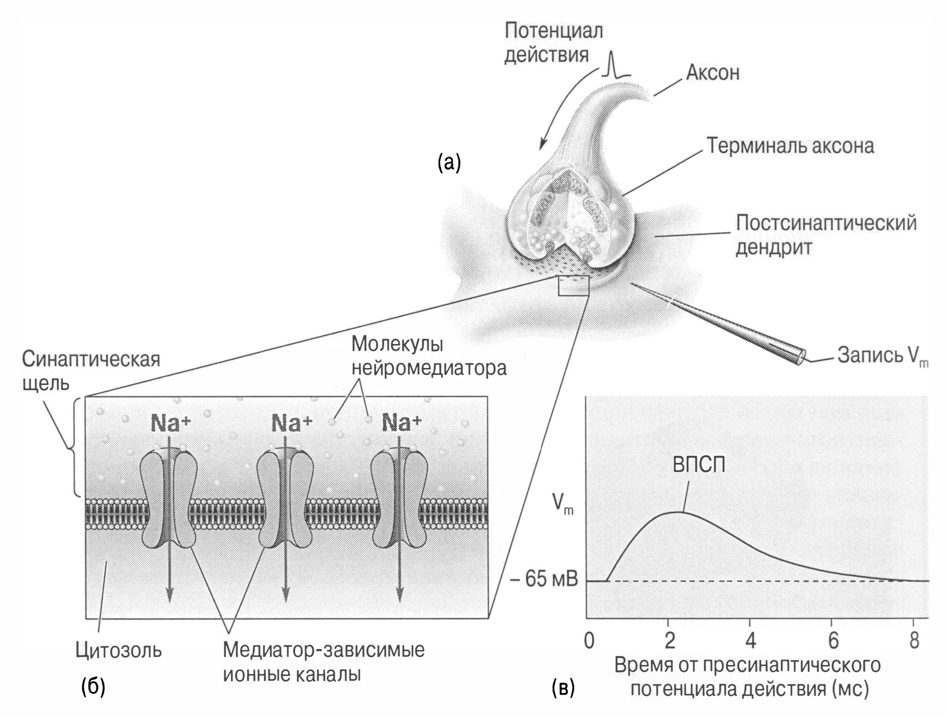
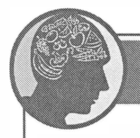


Рис. 5.15. **Генерирование ВПСП.** (**а**) Потенциал действия поступает в пресинаптическую терминаль, вызывая высвобождение нейромедиатора. (**б**) Молекулы связываются с медиатор-зависимыми ионными каналами постсинаптической мембраны. Если Na^+ поступает в цитоплазму постсинаптической клетки через открытый ионный канал, то ее мембрана деполяризуется. (**в**) Полученное в результате изменение потенциала мембраны (Vm), записанное микроэлектродом в клетке, является ВПСП

Если же медиатор-зависимые ионные каналы проницаемы для Cl^-, то обычным результирующим влиянием будет гиперполяризация постсинаптической клетки из потенциала покоя мембраны (поскольку хлоридный потенциал равновесия обычно отрицательный; см. главу 3). Из-за того, что это отдаляет потенциал мембраны от порога возникновения потенциала действия, этот эффект называют *тормозным.* Преходящая гиперполяризация постсинаптической мембраны, вызванная пресинаптическим выделением нейромедиатора, называется **тормозным постсинаптическим потенциалом** (**ТПСП**) (рис. 5.16). Синаптическая активация глицин-зависимых и ГАМК-зависимых ионных каналов вызывает ТПСП. Мы рассмотрим ВПСП и ТПСП подробнее, когда будем изучать принципы синаптической интеграции.



Врезка 5.4. **На переднем крае науки**

Потенциал реверсии

В главе 4 мы увидели, что, когда потенциал-зависимые натриевые каналы мембраны открываются во время потенциала действия, Na^+ проникает в клетку, вызывая быструю деполяризацию потенциала мембраны до уровня потенциала натриевого равновесия, E_{Na}, около 40 мВ. Но в отличие от потенциал-зависимых ионных каналов, многие медиатор-зависимые ионные каналы проницаемы не только для одного вида ионов. Например, АХ-зависимый ионный канал нейромышечного синапса проницаем и для Na^+ и для K^+. Давайте рассмотрим функциональные последствия активации этих каналов.

В главе 3 мы узнали, что потенциал мембраны, V_m, можно вычислить при помощи уравнения Гольдмана, которое учитывает относительную проницаемость мембраны для различных ионов (см. врезку 3.3). Если бы мембрана была одинаково проницаема для Na^+ и для K^+, что возможно при одновременной активации большого количества АХ- или глутамат-зависимых ионных каналов, то потенциал мембраны $V_м$ установился бы на уровне между E_{Na} и E_K, около 0 мВ. Таким образом, ионный заряд проходит через каналы в том направлении, которое приближает потенциал мембраны к 0 мВ. Если до воздействия ацетилхолина потенциал мембраны < 0 мВ, как это обычно и бывает, результирующий ток ионных зарядов через АХ-зависимые каналы будет направлен *внутрь* клетки, вызывая деполяризацию. Но если потенциал мембраны до воздействия АХ был > 0 мВ, то ионные токи через АХ-зависимые ионные каналы будут направлены из клетки *наружу*, делая потенциал мембраны менее положительным.

Движение ионных зарядов при различном напряжении мембраны можно изобразить графиком, как показано на рис. А. Такой график называется *I-V-диаграмма* (I — сила тока, V — напряжение). Критическое значение потенциала мембраны, при котором меняется направление движения ионов, называется *потенциалом реверсии*. В этом случае потенциал реверсии равен 0 мВ. Таким образом, экспериментальное определение потенциала реверсии говорит нам о том, для каких ионов проницаема мембрана.

Если, изменяя относительную проницаемость мембраны для различных ионов, нейромедиатор вызывает изменение потенциала мембраны до показателя, превышающего порог возникновения потенциала действия, то такое действие нейромедиатора называется *возбуждающим*. Как правило, нейромедиаторы, открывающие каналы, проницаемые для ионов Na^+, относятся именно к типу возбуждающих. Если же нейромедиатор снижает потенциал мембраны ниже порогового показателя для потенциала действия, то такое воздействие нейромедиатора называется *тормозным*. Нейромедиаторы, открывающие каналы, проницаемые для Cl^-, обычно являются тормозными, как и нейромедиаторы, открывающие только K^+-проницаемые каналы.

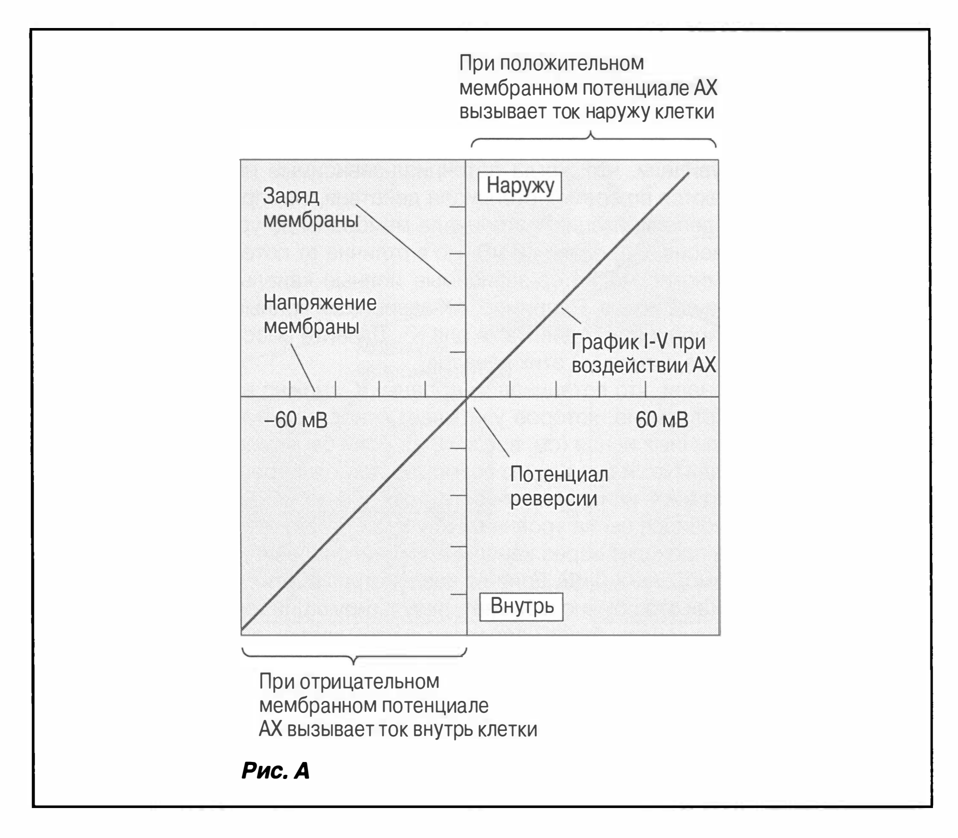


Рис. А

Рецепторы, сопряженные с G-белком

Быстрая химическая синаптическая передача опосредуется аминовыми и аминокислотными нейромедиаторами, взаимодействующими с медиатор-зависимыми ионными каналами. Однако все три типа нейромедиаторов при воздействии на **рецепторы, сопряженные с G-белком**, могут иметь медленные, более продолжительные и куда более разнообразные постсинаптическое эффекты. Этот вид синаптического воздействия происходит в три этапа.

1. Молекула нейромедиатора связывается с рецепторными белками постсинаптической мембраны.
2. Рецепторные белки активируют другие мелкие клеточные белки, называемые **G-белками**, которые свободно перемещаются по всей внутренней поверхности постсинаптической мембраны.
3. Активированные G-белки активируют эффекторные белки.

Эффекторными белками могут быть ионные каналы мембраны, сопряженные с G-белками (рис. 5.17, *а*), или же ферменты, синтезирующие молекулы, называемые **вторичными посредниками**, которые затем диффундируют по всему цитозолю (рис. 5.17, *б*). Вторичные посредники могут активировать дополнительные ферменты в цитозоле, регулирующие функцию ионных каналов и изменяющие клеточный метаболизм. Из-за того, что рецепторы, сопряженные с G-белком, могут вызывать множество различных метаболических эффектов, их часто называют **метаботропными рецепторами**.

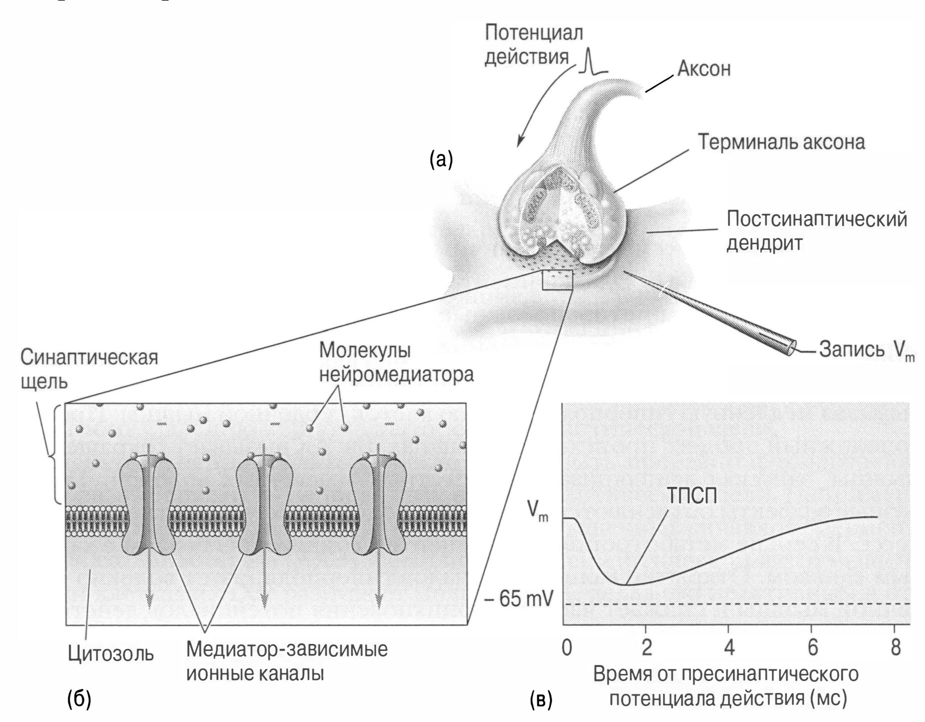


Рис. 5.16. **Генерирование ТПСП.** (**а**) В пресинаптическую терминаль поступает потенциал действия, вызывая высвобождение нейромедиатора. (**б**) Молекулы связываются с медиатор-зависимыми ионными каналами постсинаптической мембраны. Если Cl^- через открытые каналы поступает в постсинаптическую клетку, то ее мембрана становится гиперполяризованной. (**в**) Полученное в результате изменение потенциала мембраны (Vm), записанное микроэлектродом в клетке, является ТПСП

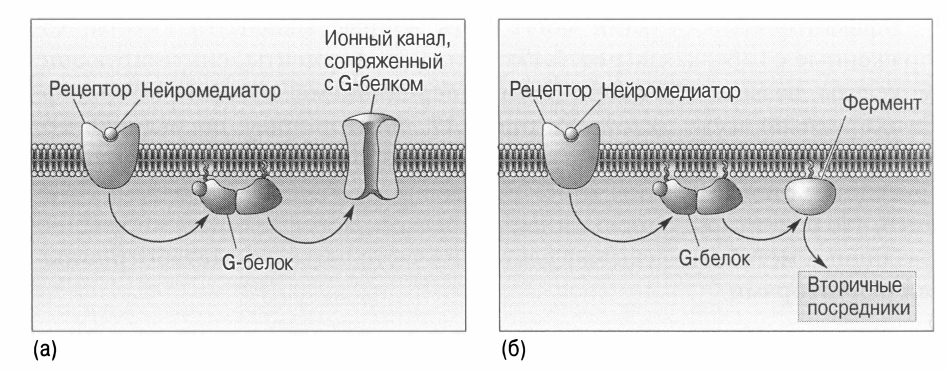


***Рис. 5.17.* Воздействие нейромедиаторов на рецепторы, сопряженные с G-белком.** Связывание нейромедиатора с рецептором приводит к активации G-белков. Активированные G-белки активируют эффекторные протеины, которыми могут быть (**а**) ионные каналы или (**б**) ферменты, синтезирующие внутриклеточные вторичные посредники

Мы подробнее рассмотрим различные нейромедиаторы, их рецепторы и эффекторы в главе 6. Однако имейте в виду, что один и тот же нейромедиатор может иметь противоположные эффекты в зависимости от рецептора, с которым он связывается. Примером этого является влияние АХ на сердце и скелетные мышцы. АХ замедляет ритмичные сокращения сердца, вызывая медленную гиперполяризацию клеток сердечной мышцы. Противоположный процесс происходит в мышцах, где АХ вызывает сокращение мышцы, запуская деполяризацию скелетных мышечных волокон. Такие разные эффекты объясняются разницей в рецепторах, участвующих в процессе. В сердце метаботропный АХ-рецептор сопряжен G-белком с калиевым каналом. Открытие калиевых каналов гиперполяризует волокно сердечной мышцы и снижает частоту возникновения потенциалов действия. В скелетных мышцах рецептором является медиатор-зависимый ионный канал, в частности АХ-зависимый ионный канал, проницаемый для Na^+. Открытие этих каналов деполяризует мышечное волокно и делает его более возбудимым.

Авторецепторы

Рецепторы к нейромедиаторам не только являются частью постсинаптического уплотнения, но и часто расположены и на мембранах пресинаптических терминалей аксона. Пресинаптические рецепторы, чувствительные к нейромедиаторам, выделяемым из терминали, называются **авторецепторами**. Обычно авторецепторами являются рецепторы, сопряженные с G-белками и вызывающие образование вторичных посредников. Последствия активации этих рецепторов разнообразны,

но частым эффектом является торможение выделения нейромедиатора, а в некоторых случаях и синтез нейромедиатора. Это обеспечивает пресинаптической терминали возможность саморегулирования. Авторецепторы работают подобно защитному клапану, снижая высвобождение нейромедиатора, когда его концентрация в синаптической щели становится слишком высокой.

Восстановление и распад нейромедиаторов

После того как выделенный нейромедиатор провзаимодействовал с постсинаптическим рецептором, его необходимо убрать из синаптической щели, чтобы освободить место для следующего цикла синаптической передачи. Одним из способов сделать это является диффузия нейромедиатора из синапса в межклеточное пространство. Однако для большинства аминовых и аминокислотных нейромедиаторов диффузия сопровождается обратным захватом нейромедиатора в пресинаптическую терминаль аксона. Обратный захват происходит благодаря действию особых белков-переносчиков на пресинаптической мембране. Оказавшись снова в цитозоле терминали, медиаторы могут повторно помещаться в синаптические пузырьки или же ферментативно разлагаться, и тогда продукты их распада будут повторно использованы для синтеза. Переносчики нейромедиаторов присутствуют также на оболочках глии, окружающей синапс, что способствует быстрому удалению нейромедиаторов из синаптической щели.

Действие нейромедиатора также может быть прервано ферментативным разрушением его непосредственно в синаптической щели. Например, таким образом АХ удаляется из щелей нейромышечных синапсов. Фермент ацетилхолинэстераза (АХЭ) накапливается в синаптической щели мышечными клетками. АХЭ разрушает молекулы АХ, делая его неактивным в отношении АХ-рецепторов.

Не стоит недооценивать важность удаления нейромедиаторов из синаптических щелей. Например, непрерывное воздействие высоких концентраций АХ в нейромышечных синапсах спустя несколько секунд приводит к процессу, называемому *десенсибилизацией*, когда, несмотря на присутствие в синапсе нейромедиатора, медиатор-зависимые ионные каналы остаются закрытыми. Такое состояние десенсибилизации может сохраняться еще в течение нескольких секунд после удаления АХ из синапса. Быстрое разрушение АХ ацетилхолинэстеразой в норме предотвращает возникновение десенсибилизации. Однако при угнетении активности АХЭ, что наблюдается при воздействии некоторых газов, используемых в качестве химического оружия, АХ-рецепторы десенсибилизируются, а нейромышечная передача прерывается.

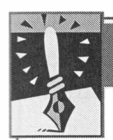
Нейрофармакология

Все этапы синаптической передачи, которые мы уже обсудили на данный момент, — синтез нейромедиатора, упаковка синаптических пузырьков, экзоцитоз, связывание и активация рецепторов, обратный захват и распад — являются химическими реакциями и, следовательно, на них можно влиять особыми препаратами или токсинами (врезка 5.5). Наука о влиянии лекарственных препаратов на ткани нервной системы называется **нейрофармакологией**.

Мы упоминали, что нервнопаралитические газы могут поражать синаптическую передачу в нейромышечных соединениях путем угнетения фермента АХЭ. Это влияние представляет собой один из классов действий препаратов, угнетающих нормальную функцию особых белков, участвующих в синаптической передаче; такие препараты называются **ингибиторами**. Ингибиторы рецепторов нейромедиаторов, называемые **антагонистами рецепторов**, связываются с рецепторами и блокируют нормальные воздействия нейромедиаторов. Например, антагонистом рецепторов является яд кураре, традиционно используемый коренными народами Южной Америки для того, чтобы смазывать им наконечники стрел и парализовать жертв. Кураре прочно связывается с АХ-рецепторами скелетных мышц и блокирует воздействие АХ, тем самым предотвращая сокращение мышц.

Другие препараты также связываются с рецепторами нейромедиаторов, но вместо их блокирования копируют воздействие природных нейромедиаторов. Такие препараты называются **агонистами рецепторов**. Примером агониста рецепторов является никотин, получаемый из растений табака. Никотин связывается и активирует АХ-рецепторы скелетных мышц. На самом деле АХ-зависимые ионные каналы скелетных мышц называются **никотиновыми АХ-рецепторами**, чтобы отличать их от других типов АХ-рецепторов, расположенных в сердце и не чувствительных к никотину. Никотиновые АХ-рецепторы также присутствуют в ЦНС, и они причастны к возникновению табачной зависимости.

Из-за колоссальной химической сложности синаптической передачи она в высшей степени подвержена медицинскому варианту закона Мерфи, гласящему: если физиологический процесс может пойти не так, то он точно пойдет не так. При нарушении химической синаптической передачи нарушается функция нервной системы. Нарушение нейромедиации считают корнем многих неврологических и психиатрических заболеваний. Хорошая новость состоит в том, что благодаря нашим растущим познаниям в области нейрофармакологии синаптической передачи у врачей появляются все новые и новые эффективные средства для лечения этих нарушений.



Врезка 5.5. **Это интересно**

Бактерии, пауки, змеи и люди

Что общего у бактерий *Clostridium botulinum*, паука “черная вдова”, кобры и человека? Все они способны создавать токсины, поражающие химическую синаптическую передачу в нейромышечных соединениях. При нарушении обработки консервированных продуктов образуется несколько видов ботулотоксина, выделяемого в процессе роста *C. botulinum*. Ботулотоксин вызывает заболевание *ботулизм* (название болезни произошло от латинского слова “сосиска”, потому что в те времена заболевание ассоциировалось с плохо приготовленным мясом.) Ботулотоксины являются очень мощными блокаторами нейромышечной передачи; было установлено, что для угнетения холинэргического синапса достаточно 10 молекул ботулотоксина. Ботулотоксины — чрезвычайно специфические ферменты, разрушающие особые белки семейства SNARE на пресинаптической мембране, которые крайне важны для высвобождения нейромедиаторов (врезка 5.3). Это специфическое воздействие ботулотоксинов сделало их важным инструментом в ранних исследованиях белков SNARE.

Яд паука “черная вдова” (рис. А) смертелен. Он нарушает высвобождение медиатора, хоть и другим способом. Яд содержит латротоксин, который сначала усиливает, а затем прекращает высвобождение АХ в нейромышечных соединениях. Электронно-микроскопическое исследование синапсов, отравленных ядом “черной вдовы”, выявило отек пресинаптических терминалей, в которых отсутствовали синаптические пузырьки. Механизм действия белковой молекулы латротоксина до конца не изучен. Яд связывается с белками снаружи пресинаптической мембраны и образует поры, которые деполяризуют терминаль и позволяют Ca^{2+} проникать в клетку и запускать быстрое и полное выделение нейромедиатора. В некоторых случаях яд способен вызывать высвобождение нейромедиаторов даже при отсутствии Ca^{2+}, вероятно, благодаря непосредственному взаимодействию с белками, выделяющими нейромедиатор.

Укус китайской кобры также вызывает у жертвы блокаду нейромышечной передачи, но третьим способом. Один из активных компонентов яда змеи, называемый *α-бунгаротоксином*, является белком, который настолько крепко связывается с постсинаптическими никотиновыми АХ-рецепторами, что для его удаления из синапса требуются дни. Но зачастую на его удаление просто не хватает времени, ведь яд кобры предотвращает активацию никотиновых АХ-рецепторов, тем самым парализуя дыхательные мышцы жертвы.

Мы, люди, синтезировали большое количество химических веществ, нарушающих синаптическую передачу в нейромышечных соединениях. Изначально мотивированные поиском новых боевых химических агентов, эти усилия привели к изобретению нового класса соединений, называемых органофосфатами, или фосфорорганическими соединениями. Они являются необратимыми ингибиторами АХЭ. Предотвращая распад АХ, они вызывают его накопление и, вероятно, убивают жертву вследствие десенсибилизации АХ-рецепторов. Сегодня органофосфаты используются в качестве инсектицидов, таких как паратион, который токсичен для человека лишь в очень высоких дозах.

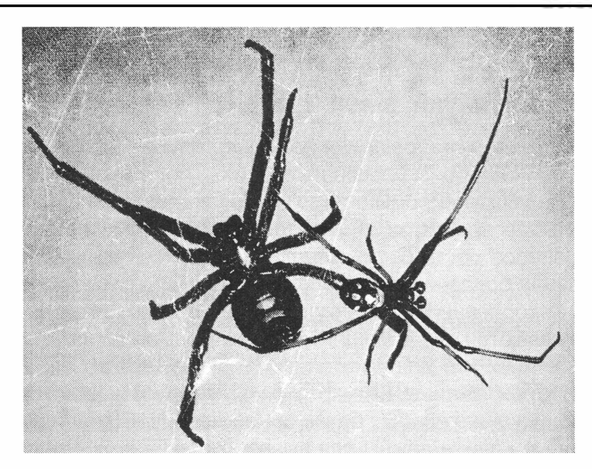


Рис. А. Пауки "черная вдова". (*Источник:* Matthews, 1995, p. 174)

ПРИНЦИПЫ СИНАПТИЧЕСКОЙ ИНТЕГРАЦИИ

Большинство нейронов ЦНС получают тысячи синаптических импульсов, которые активируют различные комбинации медиатор-зависимых ионных каналов и рецепторов, сопряженных с G-белками. Постсинаптический нейрон интегрирует все эти сложные ионные и химические сигналы, преобразуя их в простейшую форму выходящего сигнала — потенциалы действия. Трансформация многих входящих синаптических импульсов в один выходящий сигнал представляет собой процесс нейронного вычисления. Мозг выполняет миллиарды нейронных вычислений каждую секунду нашей жизни. В качестве первого шага к пониманию работы нейронных вычислений давайте ознакомимся с основными принципами синаптической интеграции. **Синаптическая интеграция** — это процесс, во время которого множественные синаптические потенциалы комбинируются в одном постсинаптическом нейроне.

Интеграция возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП)

Элементарной постсинаптической реакцией является открытие одиночного медиатор-зависимого ионного канала (рис. 5.18). Внутренний ток по этим каналам деполяризует постсинаптическую мембрану, вызывая тем самым возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП). Постсинаптическая мембрана одного синапса может иметь от нескольких

десятков до нескольких тысяч медиатор-зависимых ионных каналов; количество каналов, активируемых во время синаптической передачи, зависит главным образом от количества выделяемого нейромедиатора.

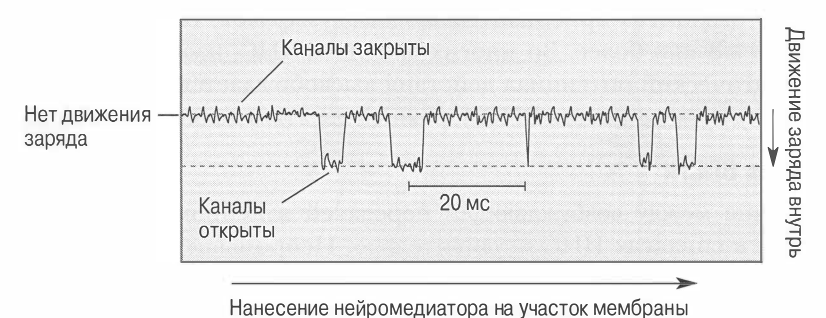


***Рис. 5.18.* Запись фиксации потенциала медиатор-зависимого ионного канала.** Ионный заряд проходит через каналы, когда они открыты. В присутствии нейромедиатора они быстро переключаются между открытым и закрытым положениями. (Адаптировано из Neher and Sakmann, 1992)

Квантальный анализ ВПСП

Элементарной единицей высвобождения нейромедиатора является содержимое одного синаптического пузырька. Каждый пузырек содержит приблизительно одинаковое количество молекул нейромедиатора (несколько тысяч); общее количество выделенного нейромедиатора будет кратным этому числу. Следовательно, амплитуда ВПСП будет кратной реакции на выделение содержимого одного синаптического пузырька. Другими словами, постсинаптические ВПСП в определенном синапсе *квантуются*; они кратны неделимой единице — *кванту*, представляющему количество молекул нейромедиатора в одном синаптическом пузырьке и количество доступных в синапсе постсинаптических рецепторов.

В некоторых синапсах при отсутствии пресинаптической стимуляции экзоцитоз пузырьков происходит очень редко. Объем постсинаптической реакции на такое спонтанное выделение нейромедиатора можно измерить электрофизиологическим путем. Эта слабая реакция является **миниатюрным постсинаптическим потенциалом**, часто называемым просто *мини*. Каждый мини генерируется количеством нейромедиатора, содержащегося в одном пузырьке. Амплитуда постсинаптического ВПСП, вызванного пресинаптическим потенциалом действия, является кратным (например, 1×, 2×, 3× и т.д.) амплитуде мини.

Квантальный анализ, метод сравнения амплитуд миниатюрных и вызванных ПСП, можно использовать для определения количества пузырь-

ков, выделяющих нейромедиатор во время обычной синаптической передачи. Квантальный анализ передачи в нейромышечных соединениях выявил, что один потенциал действия в пресинаптической терминали вызывает экзоцитоз приблизительно 200 пузырьков, создавая ВПСП на уровне 40 мВ или более. Во многих синапсах ЦНС, наоборот, в ответ на пресинаптический потенциал действия высвобождается содержимое всего *одного пузырька*, создавая ВПСП, равный десятым долям милливольта.

Суммация ВПСП

Различие между возбуждающей передачей в нейромышечных соединениях и в синапсах ЦНС неудивительно. Нейромышечные соединения развивались таким образом, чтобы быть застрахованными от неудачи; они должны срабатывать каждый раз, а лучшим способом достижения этого является генерирование большого ВПСП. С другой стороны, если бы все синапсы ЦНС могли в одиночку запускать потенциалы действия в постсинаптических клетках (как это случается в нейромышечных соединениях), нейрон мало чем отличался бы от простого ретранслятора. Вместо этого большинство нейронов выполняют более сложные вычисления, требующие объединения многих ВПСП для возникновения существенной деполяризации постсинаптической мембраны. Это и подразумевается под интеграцией ВПСП.

Суммация ВПСП представляет собой простейшую форму синаптической интеграции в ЦНС. Существует два вида суммации: пространственная и временн*ая*. Под **пространственной суммацией** понимают суммирование ВПСП, одновременно возникших в нескольких синапсах одного дендрита. **Временн*о*й суммацией** называется суммирование ВПСП, сгенерированных в одном синапсе, если они возникли быстро один за другим, с промежутком 1–15 мс (рис. 5.19).

Влияние свойств дендритов на синаптическую интеграцию

Даже после суммации нескольких ВПСП на дендрите деполяризация может оказаться недостаточной, чтобы запустить потенциал действия в нейроне. Для генерирования потенциала действия заряд, проникающий в местах синаптических контактов, должен распространяться вверх по аксону и по телу нейрона, вызывая деполяризацию мембраны спайк-инициирующих зон до порогового значения. Таким образом, эффективность возбуждающего синапса в генерировании потенциала действия зависит от расстояния от синапса до спайк-инициирующей зоны и от свойств оболочки дендрита.

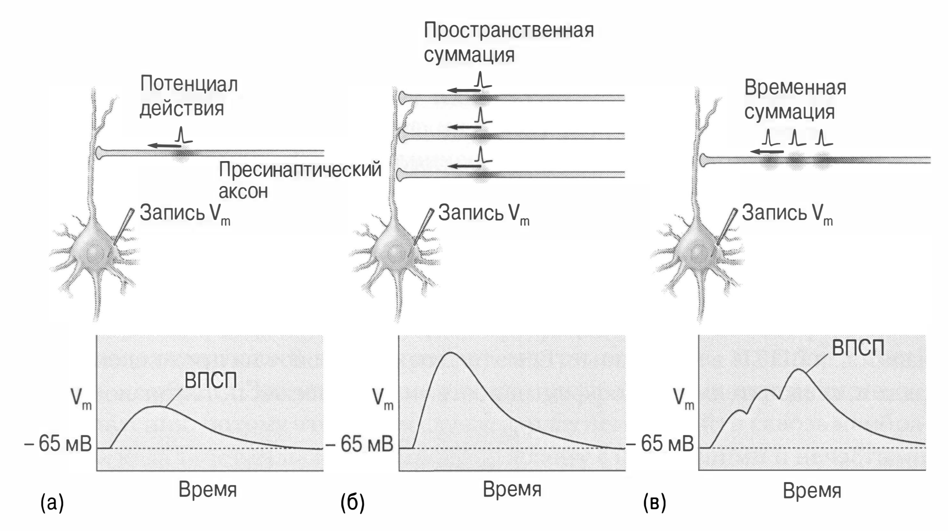


Рис. 5.19. **Суммация ВПСП.** (**а**) Пресинаптический потенциал действия вызывает небольшой ВПСП в постсинаптическом нейроне. (**б**) Пространственная суммация ВПСП: когда два или более пресинаптических сигнала активируются одновременно, их отдельные ВПСП суммируются. (**в**) Временная суммация ВПСП: когда одно пресинаптическое волокно запускает потенциалы действия в быстрой последовательности, их отдельные ВПСП суммируются

Проводящие способности дендритов

Чтобы было легче понять, как свойства дендритов влияют на синаптическую интеграцию, предположим, что они работают по принципу электрических проводов, которые являются электрически пассивными, т.е. не имеют потенциал-зависимых ионных каналов (в отличие от аксонов). Используя аналогию, предложенную в главе 4, представим, что поступление положительного заряда в синапс будет подобно подаче воды по дырявому садовому шлангу (дендрит). Вода в нем может либо пойти по просвету шланга, либо вытечь через дырки. Аналогичным образом двумя путями может пройти и синаптический заряд: по дендриту или сквозь мембрану дендрита. По мере перемещения заряда по дендриту и отдаления от синапса амплитуда ВПСП будет снижаться в связи с утечкой ионного заряда через мембранные каналы. На определенном расстоянии от места проникновения заряда амплитуда ВПСП достигает нулевого значения.

Снижение деполяризации как функция длины дендритного провода показано на рис. 5.20. Для упрощения математических расчетов в этом примере предположим, что дендрит имеет бесконечную длину, не имеет ветвей, а его диаметр по всей длине одинаков. Мы используем микроэлектрод для подачи продолжительных импульсов постоянного тока, вызывающего

деполяризацию мембраны. Обратите внимание: величина деполяризации снижается экспоненциально с увеличением расстояния. Деполяризацию мембраны на определенном расстоянии (V_x) можно описать следующим уравнением: $V_x = V_o / e^{x/\lambda}$, где V_o – деполяризация в начале (под электродом), e (= 2,718...) – основание натурального логарифма, x – расстояние от синапса, а λ – постоянная, зависящая от свойств дендрита. Обратите внимание, что когда x = λ, то $V_x = V_o / e$. Другими словами, $V\lambda = 0{,}37\ (V_o)$. Такое расстояние λ, где деполяризация составляет 37% изначальной, называется **константой (постоянной) длины** дендрита. (Помните, что данный анализ сильно упрощен. Реальные дендриты имеют конечную длину, ветвятся и сужаются, а ВПСП в них разные. Все эти аспекты влияют на прохождение заряда и, следовательно, на эффективность синаптических потенциалов.)

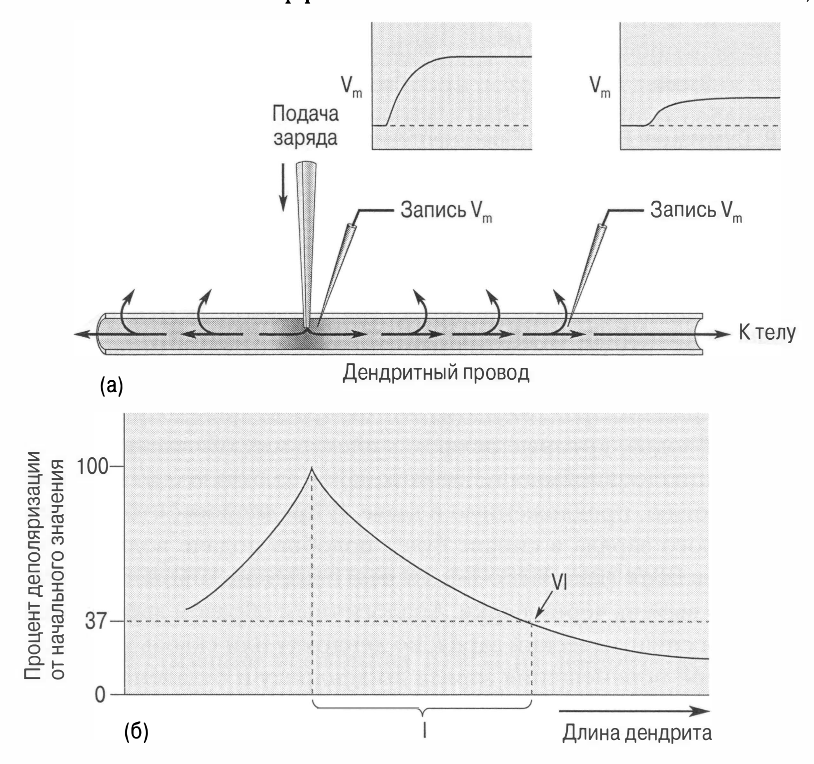


Рис. 5.20. **Снижение деполяризации как функция длины дендритного провода.** (**а**) На дендрит подают заряд и измеряют деполяризацию. По мере распространения заряда по дендриту большая его часть рассеивается через мембрану. Таким образом, деполяризация, измеренная на некотором расстоянии от места подачи электрического заряда, будет меньшей, чем непосредственно в месте подачи. (**б**) График деполяризации мембраны как функция длины дендритного волокна. На расстоянии λ (константа длины) деполяризация мембраны(Vλ) составляет 37% от изначального значения

Постоянная длины показывает, насколько далеко по аксону или дендриту может распространиться деполяризация. Чем больше константа длины, тем больше вероятность того, что ВПСП, сгенерированный в удаленных синапсах, деполяризует мембрану аксонного бугорка. Значение λ в нашем формальном, электрически пассивном дендрите, зависит от двух факторов: (1) сопротивления прохождению заряда по дендриту, или **внутреннего сопротивления** (r_i); (2) сопротивления прохождению заряда через мембрану, или **мембранного сопротивления** (r_m). Бóльшая часть заряда пойдет путем наименьшего сопротивления. Поэтому значение λ увеличивается с повышением мембранного сопротивления, поскольку больший деполяризующий заряд пройдет внутри дендрита, а не "протечет" сквозь мембрану. Значение λ снижается при повышении внутреннего сопротивления, потому что в этом случае заряду легче пройти сквозь мембрану. Как вода течет дальше по широкому шлангу с небольшими и нечастыми прорехами, так и синаптический заряд скорее переместится по широкому дендриту (низкое r_i) с небольшим количеством открытых ионных каналов (высокое (r_m)).

Внутреннее сопротивление зависит лишь от диаметра дендрита и электрических свойств цитоплазмы; следовательно, в зрелом нейроне оно относительно постоянное. В свою очередь, мембранное сопротивление зависит от количества открытых ионных каналов, которое постоянно меняется в зависимости от активности других синапсов. Таким образом, постоянная длины дендрита на самом деле вовсе не постоянна! Как мы вскоре увидим, колебания значения λ являются важным фактором синаптической интеграции.

Возбудимые дендриты

Во время нашего анализа свойств дендритного провода мы сделали очередное важное допущение: мембрана дендритов электрически пассивна, что означает отсутствие у нее потенциал-зависимых ионных каналов. Некоторые дендриты в мозгу имеют практически пассивную и невозбудимую мембрану и поэтому подходят для простых уравнений провода. Например, очень близки к пассивным дендриты мотонейронов спинного мозга. Однако большинство дендритов далеко не пассивны. У нейронов часто имеются дендриты с большим числом потенциал-зависимых натриевых, кальциевых и калиевых каналов. У дендритов редко имеется достаточно ионных каналов, чтобы генерировать полноценные распространяющиеся потенциалы действия, как это делают аксоны. Но потенциал-зависимые ионные каналы дендритов могут выполнять роль важных усилителей слабых ВПСП, возникших на конце дендрита. ВПСП, который в длинном, пассивном дендрите снизился бы практически к нулю, может быть достаточным,

чтобы запустить открытие потенциал-зависимых натриевых каналов, что в свою очередь усиливает синаптический сигнал на его пути к телу нейрона.

Как ни странно, в некоторых клетках натриевые потенциал-зависимые каналы дендритов могут нести электрические сигналы в противоположном направлении, от тела и по дендриту. Это механизм, в результате которого синапсы на дендритах узна*ют*, что в теле нейрона возник спайк. Это также обосновывает гипотезу клеточных механизмов обучения.

Торможение

Мы уже увидели, что независимо от влияния ВПСП на возникновение потенциала действия, выходной сигнал нейрона зависит от нескольких факторов, среди которых количество одновременно активных возбуждающих синапсов, расстояние от синапса до спайк-инициирующей зоны и свойства мембраны дендрита. Естественно, не все синапсы в мозгу являются возбуждающими. Действием некоторых синапсов является отдаление потенциала мембраны от порогового значения потенциала действия; такие синапсы называются *тормозными*. Тормозные синапсы являются мощными регуляторами выходных сигналов нейронов (врезка 5.6).

Тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП) и шунтирующее торможение

Постсинаптические рецепторы под большинством тормозных синапсов очень схожи с рецепторами возбуждающих синапсов; в обоих случаях это медиатор-зависимые ионные каналы. Единственным существенным отличием является то, что они связываются с другими медиаторами (ГАМК и глицином) и то, что они позволяют по своим ионным каналам проникать в клетку различным ионам. Медиатор-зависимые каналы большинства тормозных синапсов проницаемы лишь для одного естественного иона, Cl^-. Открытие хлоридного канала позволяет Cl^- пересекать мембрану в том направлении, которое приближает потенциал мембраны к потенциалу хлоридного равновесия, E_{Cl}, –65 мВ. Если на момент выделения нейромедиатора отрицательное значение потенциала мембраны было больше –65 мВ, то открытие этих каналов приведет к гиперполяризующему тормозному постсинаптическому потенциалу (ТПСП).

Обратите внимание, что если потенциал покоя мембраны был изначально равен –65 мВ, то после активации хлоридных каналов ТПСП не будет виден, поскольку значение потенциала мембраны уже было равно E_{Cl} (т.е. потенциалу реверсии для этого синапса, см. врезку 5.4). Если ТПСП не виден, в самом ли деле нейрон заторможен? Правильный ответ — да. Рассмотрим ситуацию, показанную на рис. 5.21, с возбуждающим синапсом

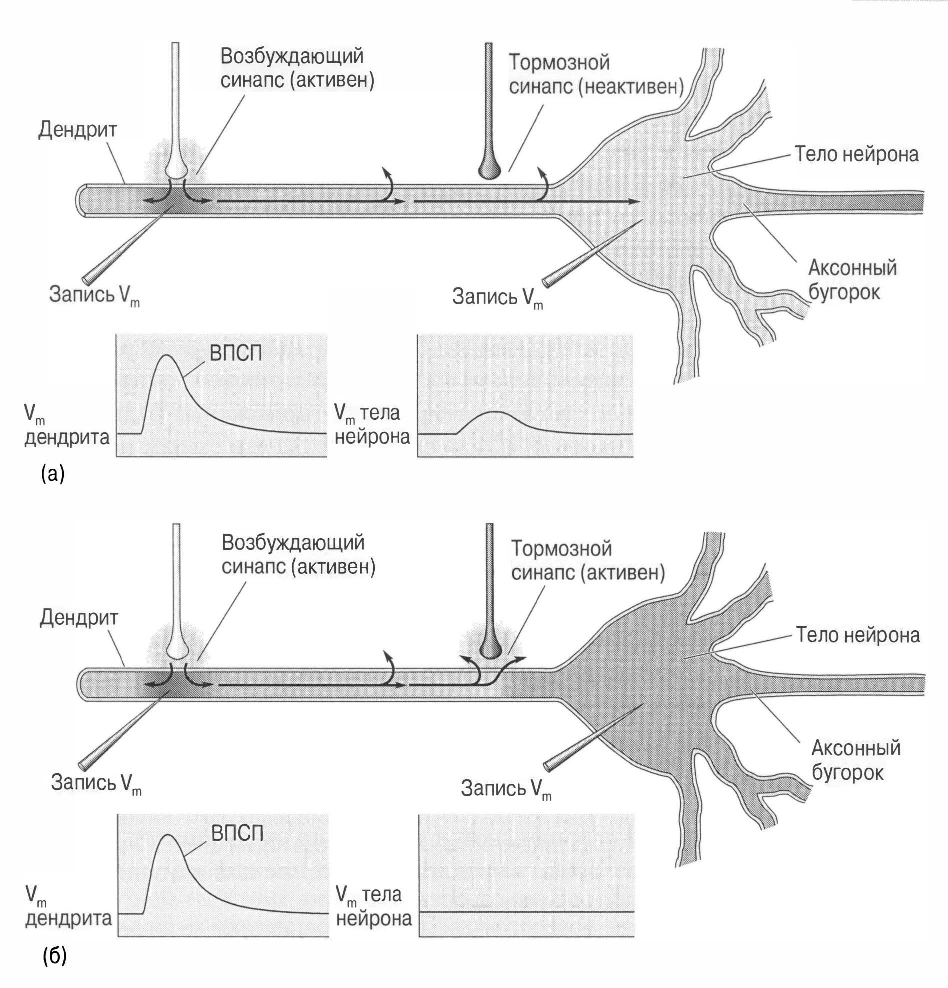


Рис. 5.21. **Шунтирующее торможение.** Нейрон получает один возбуждающий и один тормозящий входящий сигнал. (**а**) Возбуждающая стимуляция вызывает движение внутреннего постсинаптического заряда к телу, где он сможет быть распознан как ВПСП. (**б**) При одновременной стимуляции возбуждающего и тормозного синапсов деполяризующий заряд выходит из дендрита еще до того, как достигнет сомы

в дистальной части дендрита и тормозным синапсом в его проксимальной части, возле сомы. Активация возбуждающего синапса ведет к поступлению в дендрит положительного заряда. Но в месте активного тормозного синапса потенциал приблизительно равен –65 мВ. Таким образом, положительный заряд в этом месте проходит через мембрану наружу, приближая потенциал мембраны к значению –65 мВ. Такой синапс действует подобно электрическому шунту, предотвращая дальнейшее движение

положительного заряда через тело к аксонному бугорку. Этот тип торможения называется **шунтирующим торможением**. Фактически физической основой шунтирующего торможения является движение *отрицательно заряженных ионов хлора внутрь*, что формально равноценно движению *положительного заряда наружу*. Шунтирующее торможение напоминает вырезание большой дырки в нашем садовом шланге. Бо́льшая часть воды вытечет из шланга именно этим путем наименьшего сопротивления еще до того, как достигнет конца шланга и ее можно будет использовать для полива цветов.

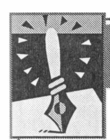
Таким образом, вы увидели, что действие тормозных синапсов также влияет на синаптическую интеграцию. ТПСП уменьшает размер ВПСП, снижая вероятность возникновения в постсинаптическом нейроне потенциалов действия. Кроме того, шунтирующее торможение радикально снижает потенциал мембраны r_m и, как следствие, λ, тем самым позволяя положительному заряду пройти сквозь мембрану вместо того, чтобы перемещаться внутри дендрита к спайк-инициирующей зоне.

Геометрия возбуждающих и тормозных синапсов

Тормозные нейроны мозга, использующие для нейромедиации ГАМК и глицин, имеют морфологические характеристики II типа по Грею (рис. 5.8, *б*). Эта структура противоположна возбуждающим синапсам, использующим глутамат и имеющим морфологию I типа по Грею. Такая связь между структурой и функцией полезна для понимания геометрических взаимоотношений между возбуждающими и тормозными синапсами отдельных нейронов. Кроме того, что они присутствуют по всей длине дендритов, тормозные синапсы накапливаются в теле и возле аксонного бугорка нейронов, где они имеют особо выгодное положение для влияния на активность постсинаптического нейрона.

Модуляция

В большинстве синаптических механизмов, уже рассмотренных нами, тем или иным образом участвуют нейромедиаторные рецепторы, которые сами по себе являются ионными каналами. Безусловно, через медиатор-зависимые ионные каналы переносится основная масса специфической информации, обрабатываемой нервной системой. Однако существует большое количество синапсов с рецепторами, сопряженными с G-белками, которые не имеют непосредственной связи с ионными каналами. Синаптическая активация этих рецепторов не порождает непосредственно ВПСП и ТПСП, но *модифицирует* эффективность ВПСП, генерируемых другими синапсами с медиатор-зависимыми каналами. Такая форма синаптической активации называется **модуляцией**. Мы вкратце поясним влияние



Врезка 5.6. **Это интересно**

Пугающие мутации и яды

Внезапная вспышка молнии... Раскат грома... Прикосновение к плечу, когда вы уверены, что дома никого! Все эти события, если происходят неожиданно, вызывают сходную реакцию: вы подскакиваете на месте, ваше лицо искажается, тело сжимается, а дыхание ускоряется. Всем нам хорошо известна кратковременная, но яркая реакция испуга.

Но, осознавая, что это гроза, а дома есть еще кто-то, мы пугаемся гораздо меньше. Мы быстро привыкаем и расслабляемся. Но для небольшого числа мышей, коров, лошадей, собак и людей жизнь представляется последовательностью аномально активных реакций испуга. Даже привычные раздражители, такие как хлопанье в ладоши или прикосновение к носу, могут вызвать у человека ступор, непроизвольный крик, резкое сгибание рук и ног и даже падение на землю. Что еще хуже, эти реакции не ослабевают при повторных возникновениях стимулов. Болезнь испуга называется *гиперэкплексией*, а первый ее случай был зафиксирован у членов французско-канадской общины дровосеков в 1878 г. Гиперэкплексия — это наследственное состояние, которое встречается у людей по всему миру под разными названиями: "прыгающий француз из штата Мэн" (Квебек), "мэнерик" или "меняриченье" (Сибирь), "лата" (Малайзия) и "неистовый каджун" (Луизиана).

На данный момент нам известна молекулярная основа двух распространенных типов болезни испуга. Примечательно, что в обоих случаях присутствуют дефекты тормозных глициновых рецепторов. Первый тип, свойственный людям и мутантным мышам, называется *спазматическим* и вызывается мутациями гена глицинового рецептора. Изменения здесь самые минимальные — неверно закодирована лишь одна аминокислота из более чем 400 — но в результате этого хлоридные каналы при воздействии нейромедиатора глицина открываются реже. Второй тип болезни испуга наблюдается у мутантных мышей линии *спастик* и у рогатого скота. У этих животных экспрессируются нормальные глициновые рецепторы, но их количество снижено. Таким образом, две разные формы болезни разными путями приводят к одному печальному результату: нейромедиатор глицин менее активно тормозит нейроны головного и спинного мозга.

Большинство нейронных схем мозга зависит от хрупкого баланса синаптического возбуждения и торможения. Если усиливается возбуждение или ослабляется торможение, могут возникать турбулентные и гипервозбудимые состояния. Нарушение функции глицина приводит к чрезмерному испугу; ослабление функции ГАМК приводит к припадкам и эпилепсии. Как же лечить такие заболевания? Логика здесь предельно проста и прозрачна. На помощь придут лекарства, усиливающие торможение.

Генетические мутации глициновой системы напоминают отравление стрихнином. Стрихнин — это мощный токсин, который добывают из семян и коры некоторых растений и кустов рода *Strychnos*. Его впервые выделили и определили химическую структуру в начале XIX века. Стрихнин традиционно использовался фермерами для уничтожения грызунов, а также убийцами. Механизм его действия прост: он является антагонистом глициновых рецепторов. Легкое

отравление стрихнином усиливает испуг и прочие рефлексы, напоминая тем самым гиперэклексию. Высокие дозы стрихнина практически полностью выключают глициновую передачу в головном и спинном мозге. Это приводит к неконтролируемым судорогам и произвольным мышечным сокращениям, к спазму и параличу дыхательных мышц и, в конце концов, к смерти от удушья. Это очень болезненная и мучительная смерть. Но стрихнин не вызывает нарушения когнитивной и сенсорной функций, поскольку глицин не является нейромедиатором высших мозговых центров.

модуляции на синаптическую интеграцию, рассмотрев эффекты активации одного типа рецептора, сопряженного с G-белком, в мозге — β-норадреналинового рецептора.

Связывание аминового нейромедиатора норадреналина (НА) с β-рецептором запускает в клетке каскад биохимических реакций. Если вкратце, то β-рецептор активирует G-белок, который в свою очередь активирует внутриклеточный фермент аденилатциклазу. **Аденилатциклаза** катализирует химическую реакцию, превращающую аденозинтрифосфат (АТФ), продукт окислительного метаболизма митохондрий, в соединение, называемое **циклическим аденозинмонофосфатом**, или **цАМФ**, которое свободно растворяется в цитозоле. *Первое* химическое послание синаптической передачи (выделение в синаптическую щель НА) преобразуется β-рецептором во *второе* послание (цАМФ); цАМФ является примером вторичного посредника.

Эффектом цАМФ является стимуляция другого фермента, известного как протеинкиназа. **Протеинкиназы** катализируют химические реакции **фосфорилирования**, переноса фосфатной группы (PO_3) от АТФ к особым местам внутриклеточных белков (рис. 5.22). Важная роль фосфорилирования заключается в том, что оно может менять трехмерную структуру белка, тем самым изменяя его активность.

В некоторых нейронах один из белков, фосфорилируемых при повышении концентрации цАМФ, является особым видом калиевых каналов оболочки дендритов. Фосфорилирование этого белка вызывает закрытие этих каналов, тем самым снижая проницаемость мембраны для K^+. Само по себе это не вызовет трагических последствий для нейрона. Но взглянем на последствия шире: *снижение проводимости K^+ повышает сопротивляемость мембраны дендрита, тем самым увеличивая постоянную длины.* Это напоминает обматывание протекающего шланга изолентой: больше воды будет течь по просвету шланга и меньше вытечет через дыры. Вследствие увеличения λ слабые или удаленные возбуждающие синапсы станут более активными во время деполяризации в спайк-инициирующей зоне; клетка становится

более возбудимой. Таким образом, связывание НА с β-рецептором вызывает незначительные изменения потенциала мембраны, но сильно влияет на реакцию в ответ на стимуляцию других возбуждающих синапсов. Из-за того, что этот процесс имеет несколько промежуточных этапов, он может длиться намного дольше, чем существование модулирующего нейромедиатора.

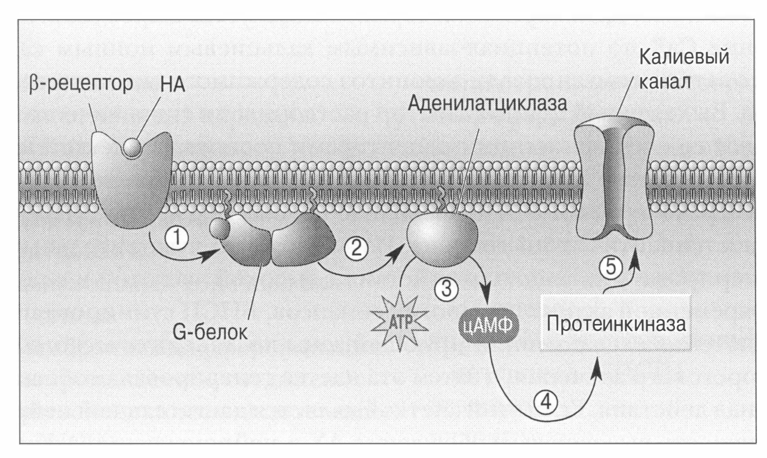


***Рис. 5.22.* Модуляция β-НА рецептором.** (1) Связывание норадреналина с рецептором активирует G-белок мембраны. (2) G-белок активирует фермент аденилатциклазу. (3) Аденилатциклаза превращает АТФ во вторичный посредник цАМФ. (4) цАМФ активирует протеинкиназу. (5) Протеинкиназа вызывает закрытие натриевых каналов путем связывания с ними фосфатной группы

Мы описали лишь один рецептор, сопряженный с G-белком, и последствия его активации в одном определенном типе нейронов. Но очень важно понимать, что другие типы рецепторов могут приводить к образованию других молекул вторичных посредников. Активация каждого из типов рецепторов запускает отдельный каскад биохимических реакций в постсинаптическом нейроне, который не всегда приводит к фосфорилированию и снижению мембранной проводимости. На самом же деле цАМФ в клетках другого типа с другими ферментами может приводить к функционально противоположным изменениям мембранной проводимости.

В главе 6 мы приведем и другие примеры синаптической модуляции и их механизмов. Но вы уже наверняка заметили, что модуляторные формы синаптической передачи предлагают практически безграничное количество способов трансформации и использования постсинаптическим нейроном информации, закодированной импульсами от пресинаптического нейрона.

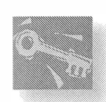
РЕЗЮМЕ

В этой главе раскрыты базовые принципы химической синаптической передачи. Потенциал действия, возникающий в чувствительном нейроне, когда вы наступаете на канцелярскую кнопку, в главе 3, который затем прошел по аксону в главе 4, сейчас достиг терминали аксона в спинном мозге и в этой главе. Деполяризация терминали запустила пресинаптическое вхождение Ca^{2+} по потенциал-зависимым кальциевым ионным каналам, которые затем стимулировали экзоцитоз содержимого синаптических пузырьков. Выделенный нейромедиатор растворился в синаптической щели и связался со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны. Нейромедиатор (вероятно, глутамат) вызвал открытие медиатор-зависимых натриевых каналов, что позволило положительному заряду проникнуть в постсинаптический дендрит. Из-за того, что чувствительный нерв стал генерировать потенциалы действия с высокой частотой и в результате одновременной активации многих синапсов, ВПСП суммировались, повышая потенциал спайк-инициирующей зоны постсинаптического нейрона до порогового значения, а затем эта клетка генерировала собственный потенциал действия. Если этой клеткой является двигательный нейрон, то эта активность вызовет высвобождение АХ в нейромышечном синапсе и сокращение мышц, благодаря которому вы отдернете ногу от кнопки. Если постсинаптической клеткой будет вставочный нейрон, использующий в качестве нейромедиатора ГАМК, то активность этой клетки приведет к торможению ее клеток-мишеней. Если клетка использует модуляторный нейромедиатор, такой как НА, то ее активность может вызвать продолжительное изменение возбудимости или метаболизма ее синаптических мишеней. Такое разнообразие химических синаптических взаимодействий обусловливает комплексные поведенческие реакции (например, происходящие одновременно крик боли и отдергивание ноги) в ответ на простые раздражители (вы наступили на канцелярскую кнопку).

В этой главе вы познакомились с химической синаптической передачей, но мы еще не рассматривали детали *химии* синаптической передачи. В главе 6 мы подробнее изучим химические процессы различных нейромедиаторных систем. Вы увидите, что химия синаптической передачи крайне важна, потому что нарушения нейромедиации являются причиной многих неврологических и психиатрических заболеваний. Да и механизм действия практически всех психоактивных веществ — как лечебных, так и наркотических — основывается на химическом воздействии на синапсы.

Кроме участия в обработке нервной информации и в действии лекарственных препаратов, синаптическая передача также является ключом к пониманию нейронных основ обучения и памяти. Воспоминания о

пережитом опыте закрепляются в мозгу благодаря модификациям эффективности химических синапсов в мозге. В этой главе представлены возможные места этих модификаций, от изменения проницаемости Ca^{2+} в пресинаптическом нейроне до изменений постсинаптических рецепторов.



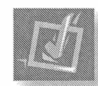
Ключевые термины

Вступление
синаптическая передача
химический синапс
электрический синапс

Типы синапсов
активная зона
двигательная конечная пластинка
мембранная дифференциация
нейромышечное соединение
постсинаптический потенциал (ПСП)
постсинаптическое уплотнение
пузырек с плотным центром
секреторная гранула
щелевые соединения

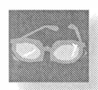
Принципы химической синаптической передачи
G-белки
авторецепторы
агонисты рецепторов
антагонисты рецепторов
ацетилхолин
возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП)
вторичные посредники
гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)
глицин
глутамат
ингибиторы
медиатор-зависимые ионные каналы
метаботропные рецепторы
нейрофармакология
никотиновые АХ-рецепторы
переносчики
потенциал-зависимые кальциевые каналы
рецепторы, сопряженные с G-белками
тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП)
экзоцитоз
эндоцитоз

Принципы синаптической интеграции
аденилатциклаза
внутреннее сопротивление
временная суммация
квантальный анализ
мембранное сопротивление
миниатюрный постсинаптический потенциал
модуляция
норадреналин (НА)
постоянная длины
пространственная суммация
протеинкиназы
синаптическая интеграция
суммация ВПСП
фосфорилирование
цАМФ (циклический аденозинмонофосфат)
шунтирующее торможение



Вопросы для самопроверки

1. Что означает квантальное выделение нейромедиатора?
2. Если вы активируете ацетилхолином никотиновые рецепторы мышечной клетки, в какую сторону будет направлен ток по рецепторным каналам при $V_m = -60$ мВ? При $V_m = 0$ мВ? При $V_m = 60$ мВ? Почему?
3. В этой главе был рассмотрен ГАМК-зависимый рецептор, проницаемый для Cl^-. ГАМК также активирует рецептор, сопряженный с G-белком, называемый *ГАМК$_B$-рецептором*, что приводит к открытию калий-избирательных ионных каналов. Какое влияние на потенциал мембраны имеет активация ГАМК$_B$-рецептора?
4. Вы полагаете, что открыли новый нейромедиатор и изучаете его воздействие на нейрон. Потенциал реверсии в ответ на новое соединение равен –60 мВ. Это вещество является возбуждающим или тормозным? Почему?
5. Препарат стрихнин, получаемый из семян дерева родом из Индии и часто используемый в качестве крысиного яда, блокирует эффекты глицина. Стрихнин является агонистом или антагонистом глициновых рецепторов?
6. Каким образом нервно-паралитический газ вызывает паралич дыхания?
7. Почему возбуждающие синапсы на теле нейрона пробуждают потенциалы действия в постсинаптическом нейроне эффективнее, чем возбуждающие синапсы на концах дендритов?
8. Какие этапы приводят к повышению возбудимости нейрона после выделения НА из пресинаптической клетки?



Дополнительная литература

1. Connors BW, Long MA. 2004. Electrical synapses in the mammalian brain. *Annual Review of Neuroscience* 27:393–418.
2. Cowan WM, Südhof TC, Stevens CF. 2001. *Synapses*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. 2012. *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill Professional.
4. Koch C. 2004. *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons*. New York: Oxford University Press.
5. Nicholls JG, Martin AR, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME, Weisblat D. 2007. *From Neuron to Brain*, 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer.
6. Sheng M, Sabatini BL, Südhof TC. 2012. *The Synapse*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
7. Stuart G, Spruston N, Hausser M. 2007. *Dendrites*, 2nd ed. New York: Oxford University Press.
8. Südhof TC. 2013. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. *Neuron* 80:675–690.

ГЛАВА 6

Нейромедиаторные системы

В этой главе...

ВВЕДЕНИЕ

Для нормальной работы человеческого мозга требуется целый набор химических реакций. Как мы уже увидели, важнейшие химические реакции в мозге связаны с синаптической передачей. В главе 5 мы рассмотрели общие принципы химической синаптической передачи, используя в качестве примеров несколько специфических нейромедиаторов. В этой главе мы рассмотрим поближе все разнообразие и изящество основных нейромедиаторных систем.

Основа нейромедиаторных систем – нейромедиаторы. В главе 5 мы узнали о трех основных классах нейромедиаторов: *аминокислотах*, *аминах* и *пептидах*. Даже неполный список известных нейромедиаторов, как тот, что приведен в табл. 5.1, насчитывает больше 20 различных молекул. Каждая из этих молекул может представлять определенную нейромедиаторную систему. Кроме собственно молекул, нейромедиаторная система включает механизмы, ответственные за синтез, упаковку, обратный захват, распад и действие медиатора (рис. 6.1).

Первой молекулой, положительно определенной **Отто Лёви** в 1920 г. как нейромедиатор, был ацетилхолин, или АХ (см. врезку 5.1). Для описания клеток, вырабатывающих и выделяющих ацетилхолин, британский фармаколог Генри Дейл ввел термин **холинэргические**. (Дейл вместе с Лёви получил Нобелевскую премию 1936 г., что стало свидетельством признания его заслуг в нейрофармакологических исследованиях синаптической передачи.) Дейл также назвал нейроны, использующие для передачи норадреналин, **норадренэргическими**. Традиция использования суффикса *-эргическ-* сохранилась и после открытия других нейромедиаторов. Поэтому сегодня мы говорим **глутаматэргический** о синапсах, использующих глутамат, **ГАМК-эргический** о синапсах, использующих для передачи ГАМК, и **пептидэргический** о синапсах, использующих пептидные нейромедиаторы. Эти прилагательные также используются для описания нейромедиаторных систем. Например, АХ и все молекулярные механизмы, связанные с ним, называются вместе *холинэргической системой.*

Зная эту терминологию, можно приступать к знакомству с нейромедиаторными системами. Мы начнем с экспериментальных методик, которые применялись для изучения нейромедиаторных систем, а затем рассмотрим синтез и метаболизм специфических нейромедиаторов и узнаем, каким образом эти молекулы выполняют свои постсинаптические эффекты.

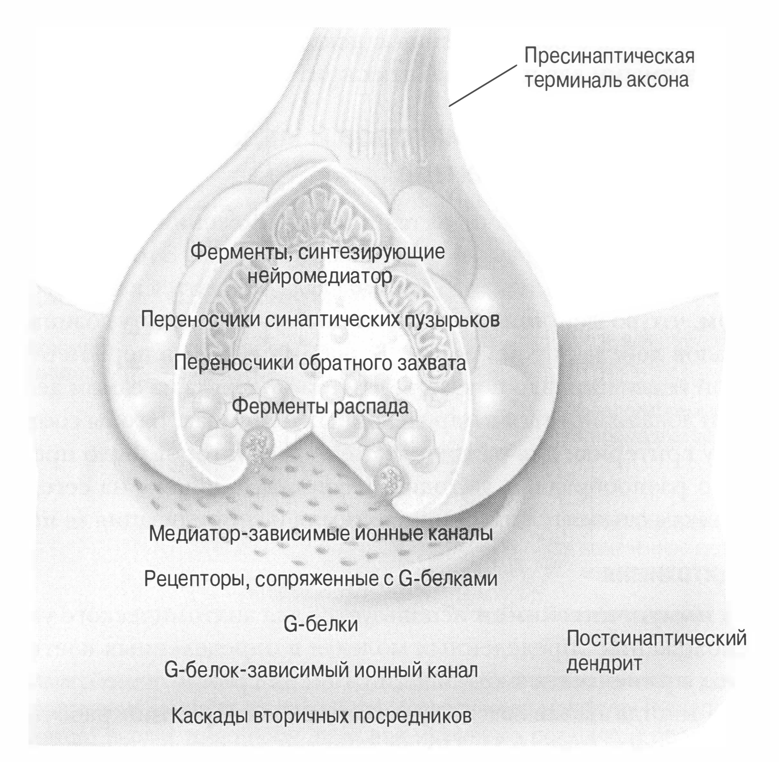


***Рис. 6.1.* Элементы нейромедиаторных систем**

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ

Первым шагом в изучении нейромедиаторных систем является обычно определение нейромедиатора. Это непростая задача: мозг содержит бессчетное количество различных химических веществ. Так как же мы можем узнать, какие вещества являются нейромедиаторами?

На протяжении многих лет нейроученые разрабатывали критерии, которым должно соответствовать химическое вещество, чтобы считаться нейромедиатором.

1. Молекула должна синтезироваться и храниться пресинаптическим нейроном.
2. Молекула должна выделяться из пресинаптической терминали аксона при стимуляции.
3. При экспериментальном воздействии молекула должна вызывать реакцию, которая копирует реакцию на выделение нейромедиатора пресинаптическим нейроном.

Давайте начнем с ознакомления с некоторыми стратегиями и методами, используемыми для проверки этих критериев.

Локализация нейромедиаторов и медиатор-синтезирующих ферментов

Часто работа ученых начинается с предположения о том, что та или иная молекула может оказаться нейромедиатором. Это предположение может основываться на том, что эта молекула находится в мозговой ткани, или на том, что воздействие этой молекулы меняет частоту возникновения потенциалов действия у нейронов. В любом случае на первом этапе проверки этой гипотезы надо показать, что эта молекула на самом деле синтезируется и локализируется в определенных нейронах. Чтобы соответствовать этому критерию, для различных нейромедиаторов было предложено множество разнообразных методик. К двум важнейшим на сегодняшний день техникам относятся иммуноцитохимия и гибридизация *in situ*.

Иммуноцитохимия

Метод **иммуноцитохимии** используется для анатомического установления расположения определенных молекул в определенных клетках. Если этот метод применяется в отношении тонких срезов тканей, в том числе мозга, его иногда называют *иммуногистохимией*. Принцип работы метода достаточно прост (рис. 6.2). После очистки молекулы предполагаемого нейромедиатора вводят животным подкожно или в кровоток, где они стимулируют иммунную реакцию. (Зачастую для провоцирования или усиления иммунной реакции исследуемую молекулу химически объединяют с другими молекулами, более крупными.) Одной из особенностей иммунной системы является образование крупных протеинов, называемых *антителами*. Антитела способны крепко связываться с особыми локусами инородных молекул, называемых *антигенами*, в нашем случае — с предполагаемым нейромедиатором. Самые эффективные антитела хорошо связываются с интересующим нас нейромедиатором, и слабо, а то и вовсе не связываются с другими молекулами мозга. Эти специфические антитела могут быть химически удалены из крови иммунизированного животного и помечены цветным маркером, чтобы быть заметными под микроскопом. Когда эти меченые антитела наносят на срез мозга, они окрашивают лишь те клетки мозга, которые содержат предполагаемый нейромедиатор (рис. 6.3, *а*). Используя несколько других антител, меченных другими цветами, можно различать разные клетки в одной зоне мозга (рис. 6.3. *б*).

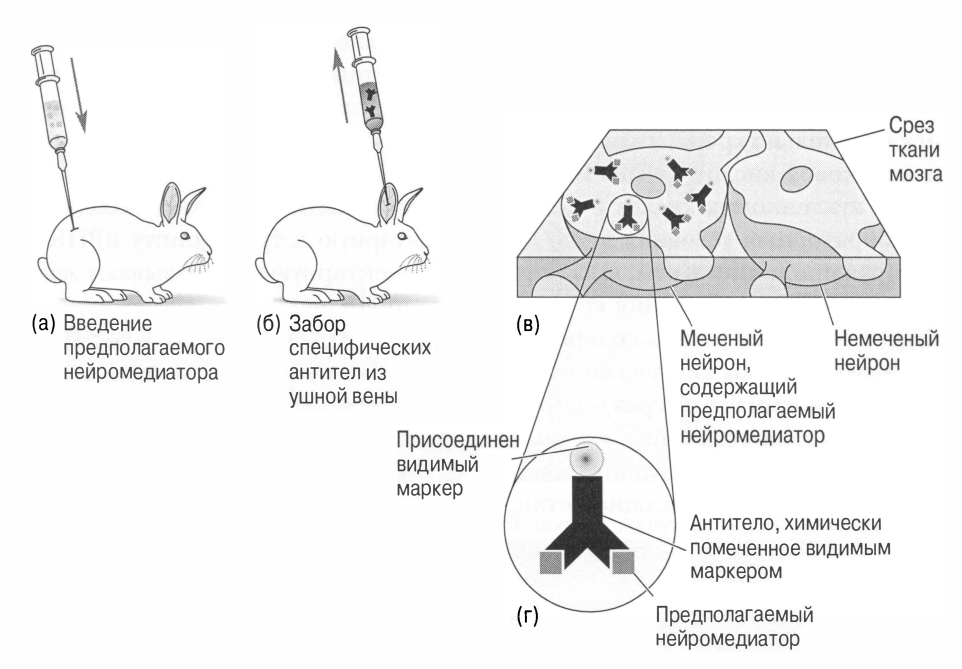


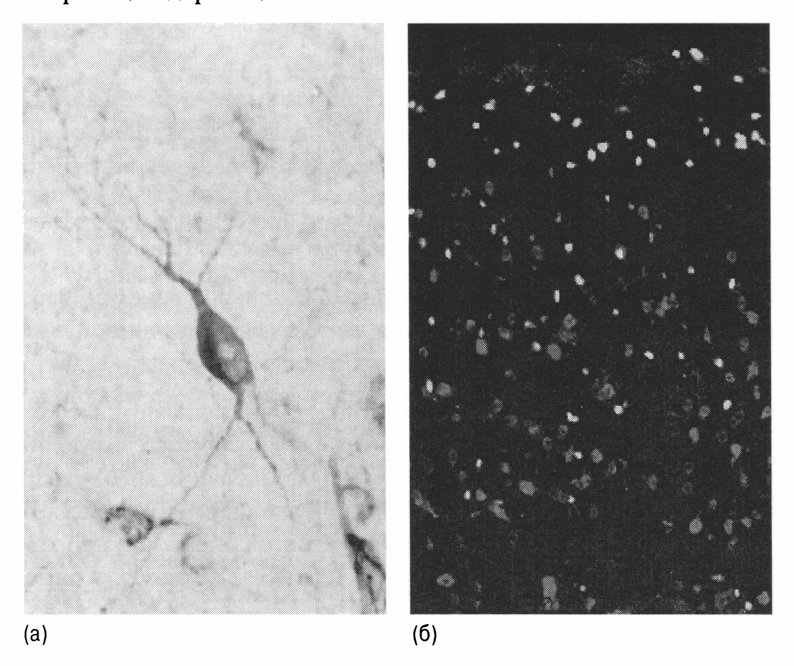
Рис. 6.2. **Иммуноцитохимия.** Этот метод использует меченые антитела для определения расположения молекул в клетках. (**а**) Исследуемую молекулу (предполагаемый нейромедиатор) вводят животному, вызывая иммунную реакцию и образование антител. (**б**) Кровь берут у животного и из сыворотки выделяют антитела. (**в**) Антитела метят видимым маркером и наносят на срез ткани мозга. Антитела отмечают лишь клетки, содержащие предполагаемый нейромедиатор. (**г**) Увеличенное изображение комплекса, состоящего из предполагаемого нейромедиатора, антитела и видимого маркера

Иммуногистохимию можно использовать для локализации любых молекул, к которым могут образоваться антитела, включая синтезирующие ферменты предполагаемого нейромедиатора. Демонстрация того, что предполагаемый нейромедиатор и его синтезирующий фермент расположены в одном нейроне, а еще лучше — в одной терминали аксона, способствует удовлетворению критерия расположения и синтеза молекулы в определенном нейроне.

Гибридизация *in situ*

Метод **гибридизации *in situ*** также полезен для подтверждения факта синтеза с помощью клетки определенного белка или пептида. Как вы узнали из главы 2, белки собираются рибосомами согласно инструкциям от специфических молекул иРНК. Для каждого белка, синтезируемого в нейроне,

существует уникальный иРНК-транскрипт. Транскрипт иРНК состоит из четырех различных нуклеиновых кислот, соединенных последовательно и образующих длинную цепь. Каждой нуклеиновой кислоте свойственно исключительно крепко связываться лишь с конкретной, комплементарной нуклеиновой кислотой. Таким образом, если нам известна последовательность нуклеиновых кислот в цепи иРНК, становится возможным создать в лабораторных условиях цепь, комплементарную к транскрипту иРНК, которая прилипнет к ней, как скотч. Комплементарную цепь называют *зондом*, а процесс связывания ее с молекулой иРНК называют *гибридизацией* (рис. 6.4). Чтобы узнать, содержит ли нейрон иРНК, кодирующую определенный белок, мы химически метим зонд, чтобы его можно было увидеть, а затем наносим его на срез мозговой ткани. Затем мы ждем некоторое время, чтобы зонды связались с комплементарными молекулами иРНК, и смываем оставшиеся несвязанные зонды. В конце концов мы под микроскопом ищем нейроны, содержащие метки.



(а) (б)

***Рис. 6.3.* Иммуногистохимическая локализация белков в нейронах.** (**а**) Нейрон коры мозга, помеченный антителами, связывающимися с пептидным нейромедиатором. (Изображение предоставили Dr. Y. Amitai и S. L. Patrick.) (**б**) Три разных типа нейронов коры мозга, каждый из которых окрашен определенными антителами, помеченными флуоресцентными маркерами разного цвета (зеленым, красным, синим). (Изображение предоставили Dr. S.J. Cruikshank and S.L. Patrick.) Изображение **а** показано в большем масштабе, чем изображение **б**

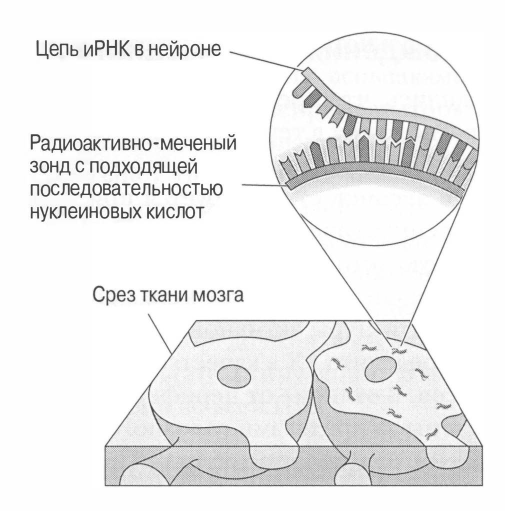


***Рис. 6.4.* Гибридизация *in situ*.** Цепи иРНК состоят из нуклеотидов, связанных в определенной последовательности. Каждый нуклеотид склеивается лишь с одним из других комплементарных нуклеотидов. В методе гибридизации *in situ* создается искусственный зонд, содержащий определенную последовательность нуклеотидов, связывающийся с цепями иРНК. Если зонды были помечены, можно определить клетки, содержащие специфическую иРНК

Для визуализации помеченных клеток после гибридизации *in situ* зонды химически метят несколькими способами. Распространенным подходом является придание им радиоактивных свойств. Из-за того, что мы не видим радиацию, гибридизованные зонды определяются, если положить срез ткани мозга на особую пленку, чувствительную к радиоактивному излучению. После воздействия ткани пленка обрабатывается подобно фотографии, а негативы радиоактивных клеток видны как скопления мелких белых точек (рис. 6.5). Также для определения радиоактивного излучения можно использовать цифровые электронные устройства отображения. Техника визуализации распространения радиации называется **авторадиографией**. В качестве альтернативы можно метить зонды яркими флуоресцентными красителями, видимыми непосредственно под микроскопом. Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* также известен под названием FISH (*Fluorescence* in situ *hybridization*).

Если вкратце, иммуноцитохимия является методом визуализации расположения определенных молекул, в том числе белков, в срезах ткани мозга. Гибридизация *in situ* является методом локализации определенных транскриптов иРНК некоторых белков. Вместе эти два метода позволяют нам увидеть, содержит ли и синтезирует ли нейрон предполагаемый нейромедиатор, а также связанные с ним молекулы.

Изучение высвобождения нейромедиаторов

Когда мы уже убедились, что предполагаемый нейромедиатор синтезируется нейроном и расположен в терминали аксона, мы должны показать, что он на самом деле высвобождается в результате стимуляции. Иногда целый набор клеток и аксонов стимулируется при заборе образцов жидкости, омывающей их синаптические мишени. После этого можно протестировать биологическую активность образца, чтобы узнать, копирует ли он эффекты нетронутых синапсов, после чего образец химически анализируют для выявления структуры активной молекулы. Этот общий подход помог Лёви и Дейлу определить АХ в качестве нейромедиатора многих периферических синапсов. В отличие от периферической нервной системы (ПНС), нервной системы за пределами головного и спинного мозга, которую изучали Лёви и Дейл, большинство областей центральной нервной системы (ЦНС) содержат комбинации синапсов, использующих разные нейромедиаторы. До недавнего времени не было возможности стимулировать лишь одну популяцию синапсов, содержащих только один конкретный нейромедиатор. Исследователи вынуждены были стимулировать множество синапсов в одной области мозга, собирать и измерять все выделяемые химические соединения. Одним из способов сделать это было сохранение *in vitro* живых срезов мозга. Для стимуляции высвобождения срезы обрабатывали раствором с высоким содержанием K^+. Такая обработка вызывает сильную деполяризацию мембраны (см. рис. 3.19), что стимулирует высвобождение нейромедиатора из терминали аксона в ткани. Из-за того, что высвобождение нейромедиатора требует проникновения Ca^{2+}, необходимо также показать, что высвобождение предполагаемого нейромедиатора из среза ткани происходит только при деполяризации, которая возникает лишь тогда, когда в жидкости, омывающей синапсы, присутствуют ионы Ca^{2+}. Сегодня новые методы, такие как оптогенетика, позволяют одновременно активировать лишь один определенный вид синапсов (врезка 4.2). Генетические методы используются, чтобы вызвать в одной определенной популяции нейронов

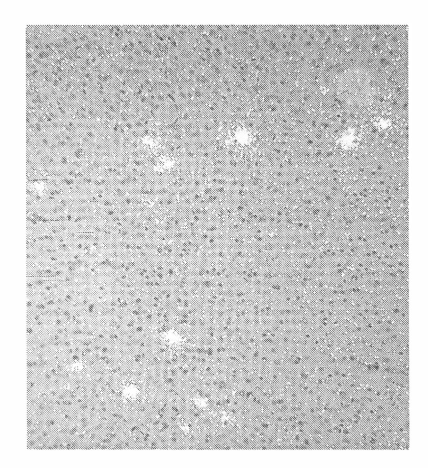


Рис. 6.5. **Гибридизация *in situ* иРНК пептидного нейромедиатора, визуализированная методом авторадиографии.** Помечены только нейроны с подходящей иРНК, они визуализируются как скопления белых точек. (Изображение предоставил r. S. H. C. Hendry)

экспрессию генов, кодирующих светочувствительные белки, после чего эти нейроны стимулируются короткими вспышками света, которые не влияют на окружающие клетки. Все нейромедиаторы были выделены из оптогенетически отобранного типа синапсов.

Даже когда уже доказано, что предполагаемый нейромедиатор высвобождается при деполяризации кальций-зависимым способом, мы все еще не можем быть уверены, что молекулы были выделены терминалями аксона. Он может выделяться как второстепенное следствие синаптической активации. Эти технические трудности определяют второй критерий: предполагаемый нейромедиатор должен выделяться пресинаптической терминалью аксона в результате стимуляции. Это, несомненно, самый труднодостижимый критерий во всей ЦНС.

Изучение синаптической мимикрии

Факта того, что молекула располагается, синтезируется и выделяется из нейрона, еще недостаточно, чтобы признать ее нейромедиатором. Для этого нужен и третий критерий: молекула должна вызывать реакцию, которая копирует реакцию на выделение нейромедиатора из пресинаптического нейрона.

Для изучения постсинаптических воздействий предполагаемого нейромедиатора иногда используют метод, называемый **микроионофорезом**. Большинство предполагаемых нейромедиаторов могут быть растворены, что придаст им результирующий электрический заряд. Стеклянную пипетку с очень тонким концом, всего несколько микрометров диаметром, наполняют раствором ионов. Кончик пипетки помещают возле мембраны постсинаптического нейрона, а затем, перемещая небольшой электрический заряд по пипетке, вызывают выброс небольшого количества предполагаемого нейромедиатора. Предполагаемый нейромедиатор также можно выделять из микропипеток при помощи струй под высоким давлением. Микроэлектрод в постсинаптическом нейроне замеряет влияние предполагаемого нейромедиатора на потенциал мембраны (рис. 6.6).

Если ионтофорез или воздействие молекулами под давлением вызывает электрофизиологические изменения, которые копируют эффекты медиатора, выделяемого в синаптическую щель, *и* если прочие критерии локализации, синтеза и высвобождения соблюдены, тогда молекулу и медиатор считают одним и тем же веществом.

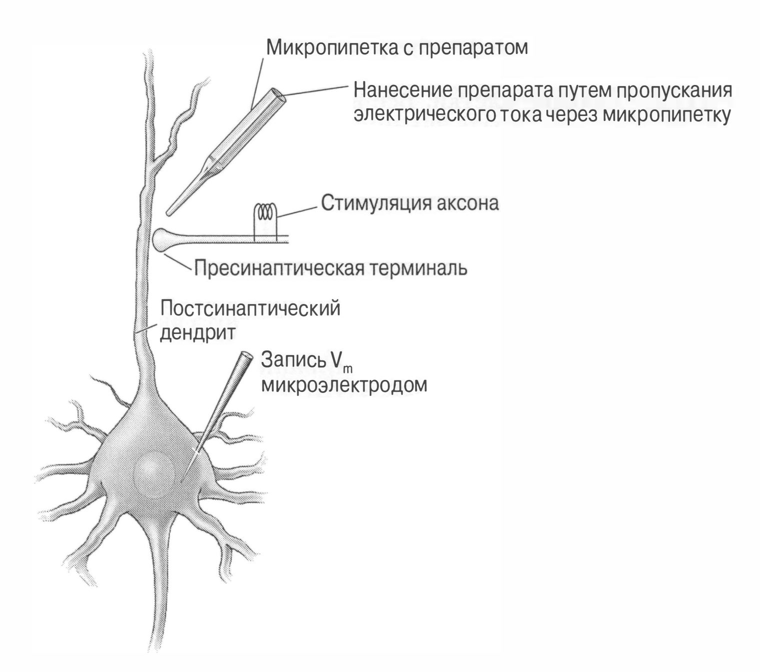


Рис. 6.6. **Микроионофорез.** Этот метод позволяет исследователю воздействовать на поверхность нейрона очень малыми количествами препаратов или предполагаемых нейромедиаторов. Реакция, вызванная веществом, затем сравнивается с реакцией, вызываемой синаптической стимуляцией

Изучение рецепторов

Все нейромедиаторы вызывают свои постсинаптические эффекты путем связывания со специфическими рецепторами. Как правило, два нейромедиатора не могут связываться с одним типом рецепторов, но один нейромедиатор способен связываться с несколькими разными типами рецепторов. Каждый отдельный вид рецептора, с которым может связываться один нейромедиатор, называется **подвидом рецептора**. Например, в главе 5 мы узнали, что АХ воздействует на два различных *подвида* холинэргических рецепторов: один расположен в скелетных мышцах, а другой — в сердечной мышце. Оба подвида одновременно присутствуют также в различных внутренних органах и в ЦНС.

Для изучения различных подвидов рецепторов нейромедиаторных систем ученые использовали практически все биологические и химические методы анализа. Из них особенно полезными оказались три подхода: нейрофармакологический анализ синаптической передачи, методы связывания лиганд и молекулярный анализ рецепторных белков.

Нейрофармакологический анализ

Бóльшая часть знаний о подвидах рецепторов, которые сегодня имеются у нас, была получена благодаря нейрофармакологическому анализу. Например, сердечная и скелетные мышцы по-разному реагируют на разные холинэргические препараты. *Никотин*, получаемый из листьев табака, является агонистом рецепторов в скелетных мышцах и не влияет на сердечную мышцу. *Мускарин*, получаемый из ядовитых грибов, практически не воздействует на скелетные мышцы и является агонистом подвида рецепторов в сердечной мышце. (Вспомните, что АХ вызывает снижение частоты сердцебиения; мускарин токсичен, потому что приводит к сильному снижению частоты сердечных сокращений и артериального давления.) Поэтому два подвида рецепторов АХ различаются взаимодействием с различными препаратами. Рецепторы АХ даже названы в честь своих антагонистов: **никотиновый АХ-рецептор** в скелетных мышцах и **мускариновый АХ-рецептор** в сердце. Никотиновые и мускариновые рецепторы также присутствуют в мозге, а у некоторых нейронов имеются одновременно оба подвида этих рецепторов.

Другой способ различать подвиды рецепторов заключается в использовании селективных рецепторов. Южно-Американский яд *кураре* угнетает воздействие АХ на никотиновые рецепторы (тем самым вызывая паралич), а *атропин*, получаемый из растения белладонны (красавка обыкновенная), угнетает АХ в мускариновых рецепторах (рис. 6.7). (Действие глазных капель, используемых в офтальмологии для расширения зрачка, основано на эффектах атропина.)

Различные препараты также используются для различения подвидов рецепторов глутамата, через которые передается большая часть возбуждающих синаптических сигналов в ЦНС. Этими рецепторами являются АМПК-рецепторы, НМДА-рецепторы и каинатные рецепторы. Их названия произошли от названий их специфических агонистов. Нейромедиатор глутамат активирует все три подвида своих рецепторов, но АМПА воздействует лишь на АМПА-рецепторы, а НМДА – только на НМДА-рецепторы, и т.д. (рис. 6.8).

Аналогичный фармакологический анализ используется для разделения рецепторов НА на два подвида, α и β, и рецепторов ГАМК на $ГАМК_А$ и $ГАМК_В$. То же можно сказать практически обо всех нейромедиаторных системах. Таким образом, селективные препараты оказались чрезвычайно полезными для разделения рецепторов на подвиды (табл. 6.1). Кроме того, нейрофармакологический анализ оказался неоценимым для изучения влияния нейромедиаторных систем на функцию мозга.

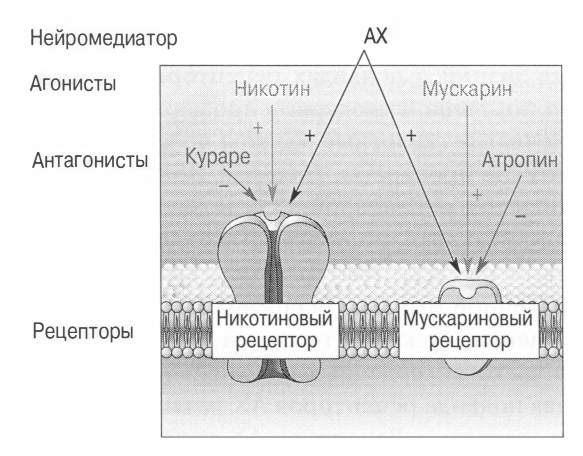


***Рис. 6.7.* Нейрофармакология холинэргической синаптической передачи.** Места воздействия нейромедиатора могут связываться либо с самим нейромедиатором, либо с его агонистом, который копирует эффекты нейромедиатора, либо с антагонистом, который блокирует эффекты нейромедиатора и агонистов

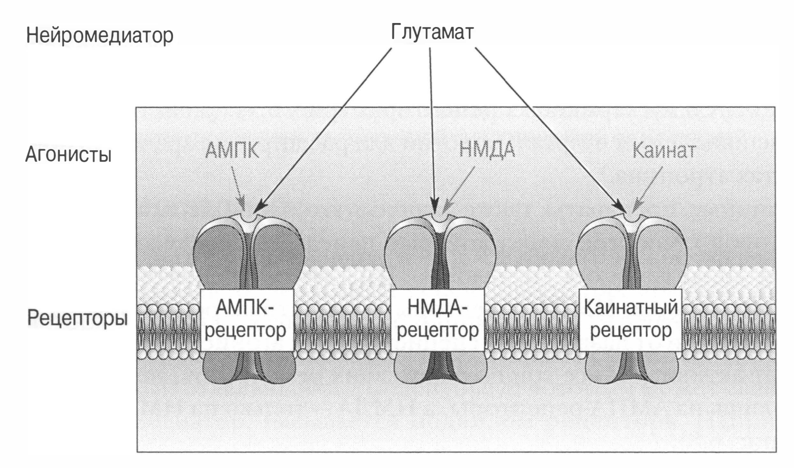


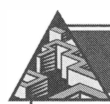
***Рис. 6.8.* Нейрофармакология глутаматэргической синаптической передачи.** Существует три основных подвида глутаматных рецепторов, все они связываются с глутаматом, и каждый из них способен связываться со своим специфическим агонистом

Таблица 6.1. Нейромедиаторы, некоторые рецепторы и их фармакология

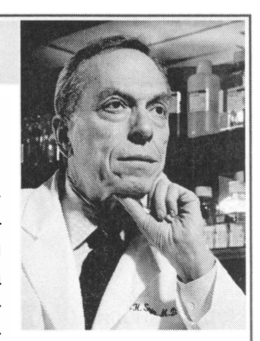
Нейромедиатор	Подвид рецептора	Агонист	Антагонист
Ацетилхолин (АХ)	Никотиновый рецептор	Никотин	Кураре
	Мускариновый рецептор	Мускарин	Атропин
Норадреналин (НА)	α-рецептор	Фенилэфрин	Феноксибензамин
	β-рецептор	Изопротеренол	Пропранолол
Глутамат (Глу)	АМПА	АМПА	CNQX
	НМДА	НМДА	АП5
ГАМК	$ГАМК_А$	Мусцимол	Бикукуллин
	$ГАМК_В$	Баклофен	Факлофен
АТФ	P2X	АТФ	Сурамин
Аденозин	Типа А	Аденозин	Кофеин

Методы связывания лиганд

Как мы уже упоминали, первым шагом в изучении нейромедиаторной системы является идентификация нейромедиатора. Однако с открытием в 1970-х гг. большого количества препаратов, избирательно взаимодействующих с нейромедиаторными рецепторами, ученые пришли к выводу, что они могут использовать эти соединения для изучения рецепторов еще до идентификации самого нейромедиатора. Пионерами этого метода были Соломон Снайдер и его тогдашний студент Кэндис Перт из Университета Хопкинса, изучавшие соединения, называемые *опиатами* (врезка 6.1). *Опиаты* — это класс химических соединений, добываемых из опиумного мака, которые с одной стороны имеют большое медицинское значение, а с другой — являются наркотиком и вызывают зависимость. *Опиоиды* — это более широкая группа опиатных веществ естественного и синтетического происхождения. К их эффектам относится облегчение боли, чувство эйфории, угнетение дыхания и запор.



Врезка 6.1. Дорогой открытий



Открытие опиатных рецепторов

автор: Соломон Г. Снайдер

Подобно многим научным событиям, определение опиатных рецепторов было не просто интеллектуальным достижением, выполненным в извечной погоне за чистыми знаниями. Наоборот, все началось с президента Никсона и его “войны с наркотиками”, объявленной в 1971 г. на самом пике популярности употребления героина сотнями тысяч солдат во Вьетнаме. Чтобы справиться с этой проблемой, Никсон назначил главой изучения наркозависимости Джерома Яффе, психиатра, одного из пионеров метадоновой терапии героинщиков. Яффе получил в свое распоряжение несколько миллиардов бюджетных долларов от разных государственных учреждений, от Министерства обороны и до Национального института здоровья.

Джерри, мой хороший друг, уговаривал меня направить свои исследования на помощь “бедным солдатам” во Вьетнаме. Вот я и задумался над механизмом воздействия опиатов. Мнение, что опиаты воздействуют на рецепторы, специфические распознавательные зоны, появилось еще в начала века. В принципе, такие рецепторы можно определить, просто измерив связывание радиоактивно помеченных наркотиков с мембранами тканей. Однако многие ученые безуспешно использовали этот метод для изучения опиатов.

Примерно в то же время новый член факультета Джона Хопкинса, Педро Кватрекасас, получил лабораторию рядом с моей, и мы очень быстро стали друзьями. К тому времени Педро прославился открытием рецепторов к инсулину. Его успех основывался на относительно простом, но важном техническом усовершенствовании. Прошлые попытки определения рецепторов гормонов были провальными, потому что гормоны способны связываться с многими неспецифическими местами, включая белки, углеводы и жиры. И таких неспецифических мест было в миллионы раз больше, чем специфических рецепторов. Чтобы определить сигнал рецептора, связанного с инсулином среди всего этого шума неспецифических взаимодействий, Педро разработал простую фильтрационную проверку. Поскольку инсулин связывается со специфическими рецепторами крепче, чем с неспецифическими местами, он инкубировал печеночные мембраны с радиоактивным инсулином, затем наполнял этой смесью фильтр, присоединенный к вакуумному отсосу, который быстро убирал инкубационную жидкость, оставляя в фильтре мембраны с прикрепленным к ней радиоактивным инсулином. Затем он очень быстро промывал фильтр большим количеством солевого раствора, чтобы сохранить инсулин, связанный с рецепторами, но вымыть неспецифически связанный гормон.

Несмотря на близость с Педро, до меня не сразу дошло, что его подход к инсулину можно применить к проблеме опиоидных рецепторов. Напротив, я прочитал газету о факторе роста нервов, в которой говорилось, что его аминокислотная последовательность очень напоминает инсулин. Вскоре мы с Педро стали сотрудничать в поиске рецепторов фактора роста нервов, и достигли успеха. Лишь тогда я набрался смелости перенести этот метод с инсулина и фактора

роста нервов на молекулы поменьше, такие как опиаты. Кэндис Перт, аспирант в моей лаборатории, очень желал принять участие в новом исследовательском проекте. Мы достали радиоактивные наркотики и наблюдали за их связыванием с оболочками клеток мозга, используя успешный фильтрационный механизм Педро. Первый же эксперимент, который продлился всего два часа, оказался успешным.

Спустя пару месяцев мы уже смогли охарактеризовать многие особенности опиатных рецепторов. Знание основных мест концентрации опиатных рецепторов объясняло все главные действия опиатов, такие как эйфория, снижение боли, угнетение дыхания и сужение зрачков. Свойства опиатных рецепторов весьма напоминали те, которые можно ожидать от нейромедиатора. Поэтому мы использовали аналогичный подход, чтобы определить прочие нейромедиаторные рецепторы в мозге, и через пару лет мы нашли рецепторы практически ко всем из них.

Все эти находки подняли очевидный вопрос: для чего существуют опиатные рецепторы? Люди не рождаются с морфином в крови. Может ли опиатный рецептор оказаться рецептором к новому нейромедиатору, который регулирует восприятие боли и эмоциональное состояние? Мы и многие другие ученые пытались выделить гипотетические морфиноподобные вещества, в норме присутствующие в мозге. Первыми в этом преуспели Джон Хьюгс и Ганс Костерлитц из Абердена, Шотландия. Они выделили и получили химические структуры первых "эндорфинов", которые были названы *энкефалинами*. В нашей лаборатории Раби Симантов и я открыли структуру энкефалинов вскоре после публикации об успешной работе шотландской группы.

От первых экспериментов по определению опиатных рецепторов до выделения энкефалинов прошло лишь три года — период напряженной и захватывающей работы, которая в корне изменила наши знания о наркотиках и мозге.

Поначалу Снайдер и Перт искали ответ на вопрос о том, каким образом героин, морфин и прочие опиаты воздействуют на мозг. Они и некоторые другие ученые предполагали, что опиаты могут быть агонистами специфических рецепторов нейронных мембран. Чтобы проверить это, они воздействовали радиоактивно меченными опиатными соединениями на мембраны нейронов, изъятых из разных частей головного мозга. Если в мембране присутствуют специфические рецепторы, то меченые опиаты должны были связаться с ними. Вот что удалось установить. Радиоактивно помеченные наркотики отмечали специфические места на мембранах некоторых, но не всех, нейронов мозга (рис. 6.9). После открытия опиоидных рецепторов исследования были направлены на поиски эндогенных опиатов, или *эндорфинов*, природных нейромедиаторов, воздействующих на эти рецепторы. Вскоре из мозга было выделено два пептида, *энкефалина*, которые и оказались опиоидными нейромедиаторами.

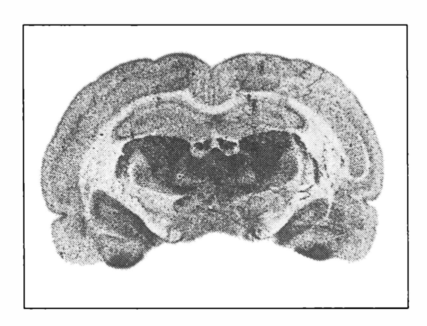


Рис. 6.9. **Связывание опиатных рецепторов на срезе мозга крысы.** На срез мозга с радиоактивно помеченными лигандами на опиатных рецепторах наложена специальная пленка. Темные зоны содержат больше рецепторов. (*Источник:* Snyder, 1986, p. 44)

Любое химическое соединение, связывающееся со специфической зоной на рецепторе, называется *лигандой* рецептора (от лат. "связываться"). Техника изучения рецепторов с использованием радиоактивно или нерадиоактивно меченых лиганд называется **методом связывания лиганд**. Обратите внимание, что лигандой рецептора может быть его агонист, антагонист или собственно нейромедиатор. Специфические лиганды отыграли неоценимую роль в выделении рецепторов нейромедиаторов и определении их химической структуры. Методы связывания лиганд оказались чрезвычайно важными для создания карт анатомического распределения различных нейромедиаторных рецепторов в мозге.

Молекулярный анализ

Благодаря современным методикам изучения структуры белковых молекул в последние десятилетия наблюдается резкий рост количества информации о рецепторах нейромедиаторов. Новые знания позволили разделить нейромедиаторные рецепторные белки на две группы: медиатор-зависимые ионные каналы и рецепторы, сопряженные с G-белками (см. главу 5).

Молекулярные нейробиологи смогли установить структуру полипептидов, образующих большинство белков, и получили поразительные выводы. О разнообразии подвидов рецепторов можно было догадаться по воздействию различных препаратов, но диапазон разнообразия нельзя было оценить до тех пор, пока исследователи не установили, сколько различных полипептидов могут служить субъединицами функционального рецептора.

Рассмотрим в качестве примера рецептор $ГАМК_А$, который является медиатор-зависимым хлоридным каналом. Для каждого канала требуется пять субъединиц (подобно АХ-ионному каналу, рис. 5.14), и всего существует пять основных классов белков субъединиц, называемых α, β, γ, δ и ρ. Как минимум шесть различных пептидов (названных α1-6) могут заменять друг друга в качестве α-субъединицы. Четыре различных полипептида (β1-4) могут занимать место β-субъединицы, и четыре полипептида (γ1-4) могут занимать место γ-субъединицы. Хоть это и неполный перечень субъединиц,

давайте попробуем провести вычисления. Если рецептор-зависимый канал $ГАМК_А$ состоит из 5 субъединиц, а выбирать можно из 15 различных субъединиц, то существует 151 887 возможных комбинаций и взаимосвязей субъединиц. Это значит, что существует как минимум 151 887 подвидов рецепторов $ГАМК_А$!

Важно понимать, что большинство возможных комбинаций никогда не встречаются в нейронах, а даже если и встречаются, то не способны функционировать должным образом. Тем не менее очевидно, что классификация из табл. 6.1, хотя и полезна, но серьезно недооценивает разнообразие подвидов рецепторов в мозге.

ХИМИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ

Исследования, проведенные с помощью указанных ранее методов, привели ученых к выводу, что основные нейромедиаторы являются аминокислотами, аминами и пептидами. Эволюция консервативна, случайна и зачастую находит хорошо знакомым вещам новое применение. Это в полной мере относится к эволюции нейромедиаторов. В большинстве своем они идентичны основным жизненно важным химическим веществам — тем же самым веществам, которые клетки всех видов, от бактерий до жирафов, используют для обмена веществ. Аминокислоты, строительные блоки белков, являются основой жизни. Большинство известных нейромедиаторов относятся либо к (1) аминокислотам, либо к (2) аминам, происходящим от аминокислот, либо к (3) пептидам, образованным из аминокислот. Единственным исключением является АХ, который происходит от ацетил-КоА, распространенного продукта клеточного дыхания в митохондриях, и холина, который крайне важен для метаболизма жиров во всем теле.

Аминокислотные и аминовые нейромедиаторы обычно хранятся в разных группах нейронов и выделяются тоже из разных групп нейронов. По традиции, учрежденной Дейлом, нейроны классифицируются на непересекающиеся группы в зависимости от нейромедиатора (холинэргические, глутаматэргические, ГАМК-эргические и т.д.). Гипотеза о том, что у нейрона имеется лишь один нейромедиатор, часто называют **принципом Дейла**. Многие пептидсодержащие нейроны нарушают принцип Дейла, потому что эти клетки обычно выделяют более одного нейромедиатора: аминокислоту *или* амин и пептид. Если из одной пресинаптической терминали выделяется два или более медиатора, они называются **ко-медиаторами**. В последние годы обнаружено большое количество нейронов с ко-медиаторами, в том числе нейроны, выделяющие два небольших нейромедиатора (ГАМК и глицин). Тем не менее большинство нейронов все же выделяют

лишь один нейромедиатор (аминокислотный или аминовый), который может быть использован для отнесения их к тому или иному непересекающемуся классу. Давайте подробнее рассмотрим биохимические механизмы, которые отличают эти нейроны.

Холинэргические нейроны

Ацетилхолин (**АХ**) является нейромедиатором нейромышечных синапсов, поэтому он синтезируется во всех двигательных нейронах спинного мозга и ствола мозга. Прочие холинергические клетки влияют на функцию определенных кругов ПНС и ЦНС.

Для синтеза ацетилхолина требуется особый фермент — *холинацетилтрансфераза* (*ХАТ*) (рис. 6.10). Подобно практически всем пресинаптическим белкам, ХАТ синтезируется в теле нейрона, а затем переносится в терминаль аксона. ХАТ содержится исключительно в холинэргических нейронах, поэтому она является отличным маркером для клеток, использующих в качестве нейромедиатора АХ. Например, для определения холинэргических нейронов можно использовать иммуногистохимию с ХАТ-специфическими антителами. ХАТ синтезирует ацетилхолин в цитозоле терминали аксона, а затем фермент накапливается в синаптических пузырьках с помощью везикулярных переносчиков АХ (врезка 6.2).

ХАТ переносит ацетатную группу с ацетил-КоА на холин (рис. 6.11, *а*). Источником холина является внеклеточная жидкость, где он присутствует в микромолярных концентрациях. Холин захватывается терминалью холинэргического аксона с помощью специфического переносчика, которому для перемещения холина требуется котранспорт двух ионов Na^+ (врезка 6.2). Из-за того, что доступность холина ограничивает количество АХ, который может быть синтезирован в терминали аксона, перенос холина в нейрон называют **стадией, лимитирующей скорость** синтеза АХ. При некоторых заболеваниях, характеризующихся снижением холинэргической синаптической передачи, иногда назначают пищевые добавки с холином, повышающим уровень АХ в мозге.

Холинэргические нейроны также вырабатывают фермент, расщепляющий АХ — *ацетилхолинэстеразу* (*АХЭ*). АХЭ секретируется в синаптическую щель, где она связывается с мембраной пресинаптической холинэргической терминали. Но АХЭ синтезируется также некоторыми нехолинэргическими нейронами, поэтому она не может быть таким же полезным маркером холинэргических синапсов, как ХАТ.



Врезка 6.2. **На переднем крае науки**

Перекачка ионов и нейромедиаторов

Нейромедиаторы проживают увлекательную жизнь, самой рутинной частью которой являются этапы их переработки из синаптической щели обратно в синаптические пузырьки. В местах наличия синапсов расположено наибольшее количество экзотических белков экзоцитоза и бесчисленное количество рецепторов к нейромедиатору. Тем не менее переносчики нейромедиаторов представляют интерес как минимум по двум причинам: *они выполняют чрезвычайно сложную работу* и *являются местом воздействия многих психоактивных веществ.*

Сложная работа переносчиков заключается в эффективной перекачке молекул нейромедиатора, в результате чего они скапливаются в высоких концентрациях в очень ограниченном объеме. Существует два типа переносчиков нейромедиаторов. Первый тип — переносчик нейронной мембраны. Он захватывает медиатор из внеклеточной жидкости, в том числе из синаптической щели, и в пресинаптической терминали аксона создает концентрацию нейромедиатора, примерно в 10 000 раз превышающую этот показатель во внеклеточной жидкости. Второй тип — везикулярные переносчики, которые упаковывают нейромедиатор сразу в синаптические пузырьки в концентрации, в 100 000 раз превышающей концентрацию в цитозоле. Так, например, в синаптических пузырьках АХ способен достигать концентрации в 1000 мМоль или, другими словами, 1 Моль, что вдвое выше концентрации соли в морской воде.

Каким же образом переносчики достигают таких показателей концентрации? Концентрация химических веществ напоминает подъем с грузом на гору: обе задачи невозможны без затрат энергии. Припомните из главы 3, что ионные помпы используют энергию АТФ для переноса ионов Na^+, K^+, и Ca^{2+} против их градиента концентрации. Эти ионные градиенты необходимы для поддержания потенциала покоя и для создания ионных зарядов, лежащих в основе потенциалов действия и синаптических потенциалов. Аналогичным образом мембраны синаптических пузырьков содержат насосы, которые используют АТФ для переноса H^+ в пузырьки. Обратите внимание, что, как только вокруг мембраны образуются ионные градиенты, они сами могут использоваться в качестве источников энергии. Подобно тому, как энергия, которая тратится на поднятие груза в часах с кукушкой, используется для поворота шестерен или стрелок часов (поскольку груз начнет медленно опускаться назад), так и переносчики используют трансмембранные градиенты Na^+ или H^+ в качестве источников энергии для перемещения молекул нейромедиатора против градиента его концентрации. Переносчики позволяют немного снизиться трансмембранному градиенту Na^+ или H^+, чтобы взамен немного повысить градиент нейромедиатора.

Сами переносчики представлены крупными трансмембранными белками. Для одного нейромедиатора могут существовать несколько различных переносчиков (например, известно как минимум четыре подвида переносчиков ГАМК). На рис. А показан принцип их действия. Переносчики цитоплазматической мембраны используют механизм *котранспорта*, когда вместе с двумя ионами Na^+ переносится одна молекула нейромедиатора. Переносчики везикулярной мембраны напротив, используют механизм *противоположного переноса*, когда молекула

нейромедиатора из цитозоля обменивается на один ион H⁺ из пузырька. В везикулярных мембранах имеется большое количество протонных помп, которые постоянно поддерживают высокую кислотность или, другими словами, высокое содержание протонов (ионов H⁺) в пузырьках.

Какое же это все имеет отношение к наркотикам и заболеваниям? Многие психоактивные вещества, такие как амфетамин и кокаин, активно блокируют некоторые переносчики. Изменяя нормальный процесс переработки различных нейромедиаторов, наркотики вызывают их дисбаланс в мозге, что провоцирует нарушения настроения или поведения. Также не исключено, что дефекты переносчиков могут приводить к психиатрическим или неврологическим заболеваниям; несомненно, некоторые вещества имеют терапевтическую пользу благодаря своей способности блокировать белки-переносчики.

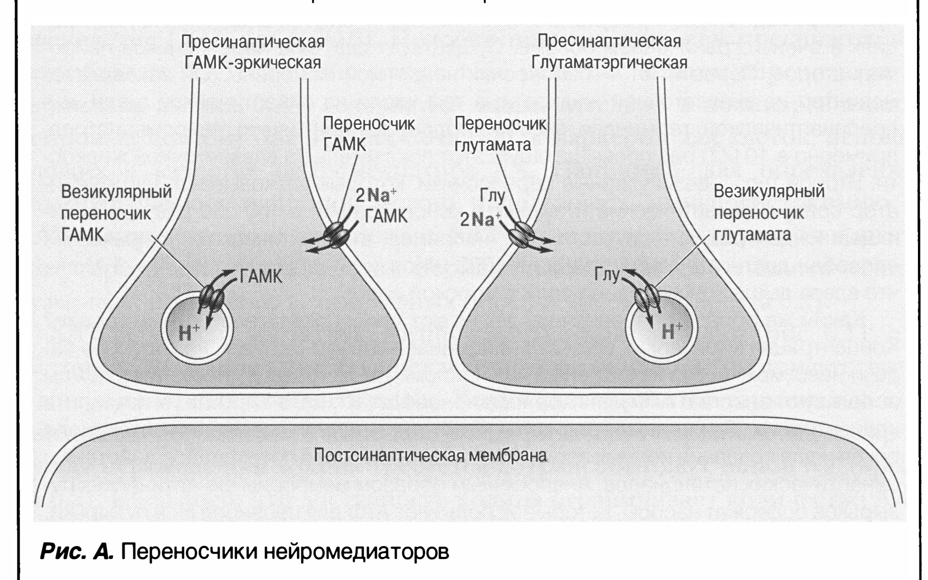


Рис. А. Переносчики нейромедиаторов

АХЭ расщепляет АХ на холин и уксусную кислоту (рис. 6.11, *б*). Этот процесс происходит очень быстро, потому что каталитическая скорость АХЭ – одна из самых высоких среди всех известных ферментов. Основная часть холина захватывается переносчиками холина на мембране пресинаптической терминали аксона и повторно используется в синтезе АХ (красная стрелка на рис. 6.10). В главе 5 мы упоминали, что АХЭ является мишенью многих нервно-паралитических газов и инсектицидов. Угнетение АХЭ предотвращает распад АХ, тем самым прерывая передачу в холинэргических синапсах скелетных мышц и сердца. К острым эффектам относятся существенное снижение частоты сердечных сокращений и

артериального давления, однако смерть при необратимом угнетении АХЭ обычно наступает вследствие паралича дыхания.

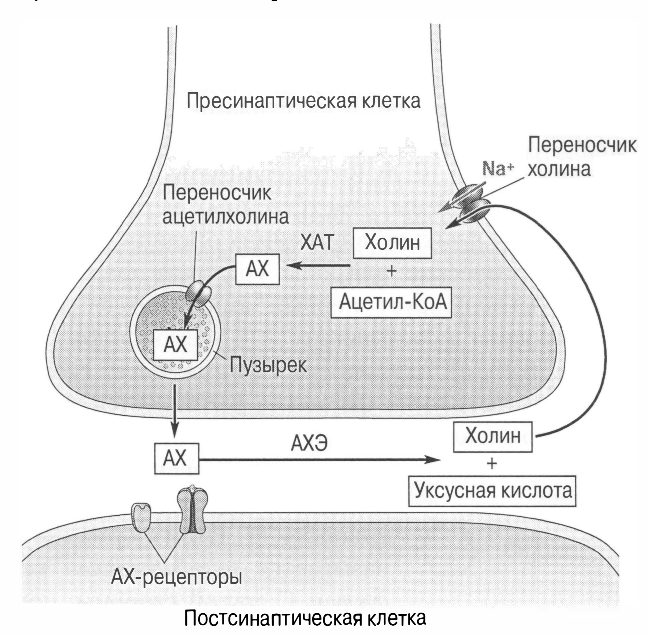


Рис. 6.10. **Жизненный цикл АХ**

$$\underset{\text{Ацетил-КоА}}{CH_3C(=O)\text{–КоА}} + \underset{\text{Холин}}{HOCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3} \xrightarrow[\text{трансфераза (ХАТ)}]{\text{Холинацетил-}} \underset{\textbf{АХ}}{CH_3C(=O)\text{–}OCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3} + \text{КоА}$$

(а)

$$\underset{\textbf{АХ}}{CH_3C(=O)\text{–}OCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3} \xrightarrow{\text{Ацетилхолинэстераза}} \underset{\text{Уксусная кислота}}{CH_3C(=O)\text{–}OH} + \underset{\text{Холин}}{HOCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3}$$

(б)

Рис. 6.11. **Ацетилхолин.** (**а**) Синтез ацетилхолина. (**б**) Распад ацетилхолина

Катехоламинэргические нейроны

Аминокислота тирозин является общим предшественником трех различных аминовых нейромедиаторов, содержащих химическую структуру под названием *катехол* (рис. 6.12, *а*). Такие нейромедиаторы называют общим термином **катехоламины**. К катехоламиновым нейромедиаторам относятся **дофамин** (**ДА**), **норадреналин** (**НА**) и **адреналин**, также именуемый **эпинефрином** (рис. 6.12, *б*). Катехоламиновые нейроны присутствуют в областях нервной системы, ответственных за регуляцию движений, настроения, внимания и функций внутренних органов.

Все катехоламинэргические нейроны содержат фермент *тирозингидроксилазу*, который катализирует первый этап синтеза катехоламинов, преобразование тирозина в соединение, называемое **дофа** (L-дигидроксифенилаланин) (рис. 6.13, *а*). Активность ТГ лимитирует скорость синтеза катехоламинов. Активность этого фермента регулируется различными сигналами в цитозоле терминали аксона. Например, снижение выделения катехоламинов из терминали аксона приводит к повышению их концентрации в цитозоле, что в свою очередь угнетает активность ТГ. Такая форма ингибирования называется *ингибированием конечным продуктом*. С другой стороны, при интенсивном выделении медиаторов повышение $[Ca^{2+}]_i$, сопровождающее высвобождение нейромедиатора, приводит к повышению активности ТГ, направленной на то, чтобы запасы нейромедиатора соответствовали большим потребностям синапса. Кроме того, длительные периоды стимуляции ведут к усиленному синтезу иРНК, кодирующей этот фермент.

(а) Катехоловая группа

Дофамин (ДА)

Норадреналин (НА) (Норэпинефрин)

(б) Адреналин (Эпинефрин)

Рис. 6.12. **Катехоламины.** (**а**) Катехоловая группа. (**б**) Катехоламиновые нейромедиаторы

Дофа преобразуется в нейромедиатор дофамин (ДА) с помощью фермента *дофа-декарбоксилазы* (рис. 6.13, *б*). В катехоламинэргическх нейронах содержится большое количество фермента дофа-декарбоксилазы, поэтому количество синтезируемого дофамина определяется главным образом количеством доступного дофа. При нарушении движений, известном как болезнь Паркинсона, дофаминэргические нейроны мозга медленно

дегенерируют, пока, в конце концов, не погибают. Одним из методов лечения болезни Паркинсона является назначение дофы, что приводит к повышению синтеза дофамина в выживших нейронах, повышая количество доступного для высвобождения дофамина.

Нейроны, использующие в качестве нейромедиатора НА, содержат помимо ТГ и дофа-декарбоксилазы фермент *дофамин-β-гидроксилазу* (*ДБГ*), который преобразует ДА в НА (рис. 6.13, *в*). Примечательно, что ДБГ отсутствует в цитозоле, но есть внутри синаптических пузырьков. Таким образом, в норадренэргических терминалях аксонов ДА переносится из цитозоля в синаптические пузырьки, где из него синтезируется НА.

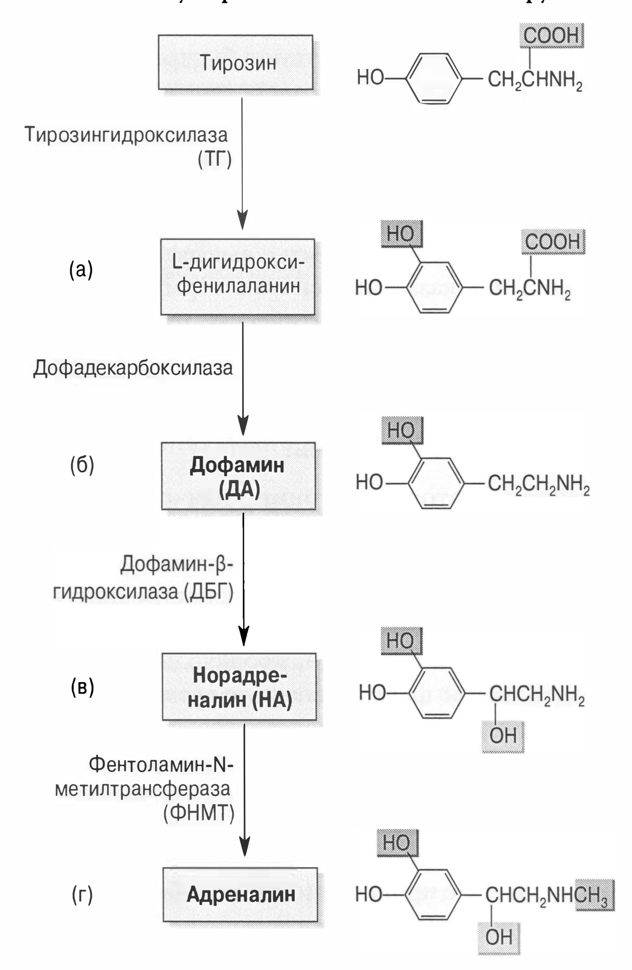


***Рис. 16.13.* Синтез катехоламинов из тирозина.** Катехоламиновые нейромедиаторы выделены жирным шрифтом

Последним в списке катехоламиновых нейромедиаторов является адреналин (эпинефрин). Адренэргические нейроны содержат фермент *фентоламин-N-метилтрансферазу* (*ФНМТ*), который преобразует НА в адреналин (рис. 6.13, *г*). Интересно, что ФНМТ присутствует в цитозоле адренергических терминалей аксона. Таким образом, НА сначала должен синтезироваться в пузырьках, затем выделиться в цитозоль, чтобы превратиться в адреналин, а затем опять перенестись в пузырьки перед своим высвобождением. Помимо функции нейромедиатора в мозге, адреналин также является гормоном, когда выделяется надпочечными железами в кровеносное русло. Циркулирующий в крови адреналин воздействует на рецепторы по всему телу, вызывая скоординированную реакцию внутренних органов.

У катехоламиновых систем отсутствуют быстрые расщепляющие ферменты, подобно АХЭ. Вместо этого воздействие катехоламиновых нейромедиаторов в синаптической щели заканчивается селективным обратным захватом нейромедиатора в терминаль аксона посредством Na^+-зависимых переносчиков. Этот этап очень подвержен воздействию многих наркотиков. Например, амфетамин и кокаин блокируют обратный захват катехоламинов, тем самым продлевая эффекты, вызываемые нейромедиатором в синаптической щели. Оказавшись снова в терминали аксона, катехоламины могут быть упакованы в синаптические пузырьки для повторного использования или разрушены вследствие воздействия фермента *моноаминоксидазы* (*МАО*), который находится на внешней оболочке митохондрий.

Серотонинэргические нейроны

Аминовый нейромедиатор **серотонин**, иначе именуемый *5-гидрокситриптамином*, или **5-ГТ**, происходит от аминокислоты триптофана. **Серотонинэргические** нейроны относительно малочисленны, но играют важнейшую роль в системах мозга, регулирующих настроение, эмоциональное поведение и сон.

Синтез серотонина, как и синтез ДА, происходит в два этапа (рис. 6.14). Сначала под воздействием фермента *триптофангидроксилазы* триптофан превращается в промежуточный компонент, называемый *5-гидрокситриптофаном* (*5-ГТФ*). Затем 5-ГТФ под воздействием фермента *5-ГТФ-декарбоксилазы* преобразуется в 5-ГТ. Синтез серотонина ограничивается доступностью триптофана во внеклеточной жидкости, омывающей нейроны. Источником триптофана в тканях мозга является кровь, а источником триптофана в крови являются пищевые продукты (особенно богаты триптофаном злаки, мясо, молочные продукты и шоколад).

После высвобождения из терминали аксона 5-ГТ удаляется из синаптической щели действием специфических переносчиков. Процесс обратного

захвата серотонина, подобно обратному захвату катехоламинов, подвержен воздействию многих наркотиков. Например, многие клинически используемые антидепрессанты и противотревожные препараты, в том числе флуоксетин (торговое название – "Прозак") являются селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Оказавшись вновь в цитозоле терминали аксона, нейромедиатор либо переносится в синаптические пузырьки для повторного использования, либо расщепляется ферментом МАО.

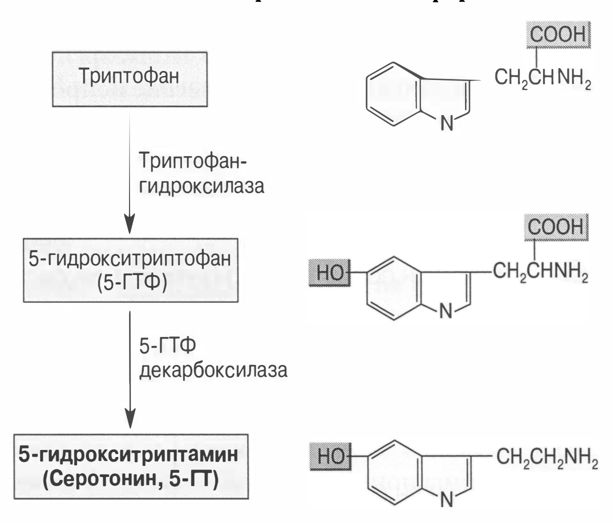


Рис. 6.14. **Синтез серотонина из триптофана**

Аминокислотэргические нейроны

Аминокислоты **глутамат** (**Глу**), **глицин** (**Гли**) и **гамма-аминомасляная кислота** (**ГАМК**) служат нейромедиаторами в большинстве синапсов ЦНС (рис. 6.15). Из них лишь ГАМК в этих нейронах уникальна своим использованием только в качестве нейромедиатора; остальные принадлежат к числу 20 аминокислот, из которых синтезируются белки.

Глутамат и глицин синтезируются из глюкозы и прочих предшественников под воздействием ферментов, присутствующих во всех клетках тела. Поэтому различие между нейронами в синтезе этих аминокислот скорее количественное, чем качественное. Например, средняя концентрация глутамата в терминали глутаматэргического аксона равна приблизительно 20 ммоль, что в два-три раза выше, чем в не-глутаматэргических нейронах. Тем не менее главным различием между глутаматэргическими и не-глутаматэргическими нейронами являются специфические переносчики, заполняющие синаптические пузырьки. В глутаматэргических терминалях

аксона (и ни в каких других) переносчики глутамата концентрируют его в синаптических пузырьках до достижения в них концентрации 50 ммоль.

Из-за того, что ГАМК не принадлежит к числу 20 аминокислот, принимающих участие в синтезе белков, она в большом количестве синтезируется лишь в тех нейронах, которые используют ее в качестве нейромедиатора. Предшественником ГАМК является глутамат, а ключевым ферментом ее синтеза — *декарбоксилаза глутаминовой кислоты* (*ДГК*) (рис. 6.16). Поэтому ДГК считается отличным маркером ГАМК-эргических нейронов. Иммуноцитохимические исследования показали, что ГАМК-эргические нейроны широко распространены в мозге. ГАМК-эргические нейроны являются основным источником синаптического торможения в нервной системе. Поэтому, что примечательно, главный возбуждающий нейромедиатор мозга одним движением превращается в главный тормозящий нейромедиатор!

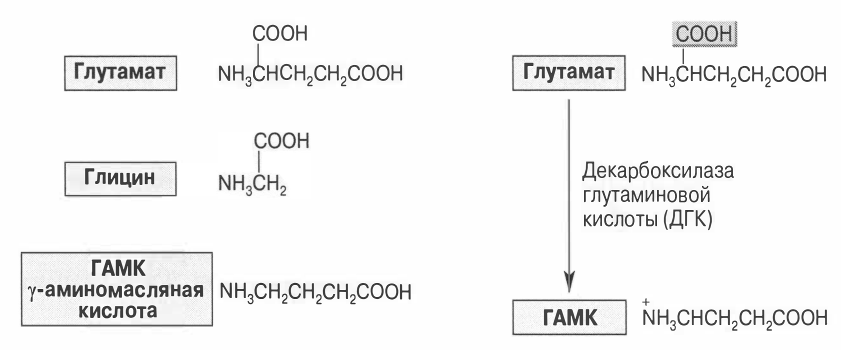


Рис. 6.15. **Аминокислотные нейромедиаторы**

Рис. 6.16. **Синтез ГАМК из глутамата**

Синаптические воздействия аминокислотных нейромедиаторов заканчиваются их избирательным обратным захватом пресинаптическими терминалями аксона и клетками глии по специфическим Na^+-зависимым переносчикам. Внутри терминалей или клеток глии ГАМК разрушается ферментом *ГАМК-трансаминазой.*

Прочие предполагаемые нейромедиаторы и внутриклеточные посредники

Помимо аминов и аминокислот, посредниками между нейронными клетками служат еще несколько мелких молекул. Одной из самых распространенных является **аденозинтрифосфат** (**АТФ**), ключевая молекула клеточного метаболизма (см. рис. 2.13). АТФ также служит нейромедиатором. Он сконцентрирован во всех синаптических пузырьках ЦНС и ПНС и выделяется в синаптическую щель вследствие пресинаптических спайков по

Ca^{2+}-зависимому типу, подобно классическим нейромедиаторам. Зачастую одновременно с ними АТФ и попадает в синаптические пузырьки. Например, в катехоламин-содержащих пузырьках концентрация АТФ может достигать огромных показателей, до 100 ммоль, вдобавок к концентрации катехоламинов в 400 ммоль. В данном случае катехоламины и АТФ являются ко-медиаторами. АТФ также взаимодействует в качестве ко-медиатора с ГАМК, глутаматом, АХ, ДА и пептидами в различных специализированных типах нейронов.

АТФ непосредственно возбуждает некоторые нейроны, открывая катионные каналы. В этом смысле некоторые функции АТФ как нейромедиатора напоминают функции глутамата и ацетилхолина. АТФ связывается с *пуринэргическими рецепторами*, некоторые из них являются медиатор-зависимыми ионными каналами. Это также обширный класс пуринэргических рецепторов, сопряженных с G-белками. После его выделения в синапсы АТФ распадается под воздействием внеклеточных ферментов с образованием аденозина. Сам по себе аденозин не соответствует стандартному определению нейромедиатора, потому что он не упаковывается в пузырьки, но, тем не менее, активирует несколько избирательных к аденозину рецепторов.

Самым интересным открытием последних лет, связанным с нейромедиаторами, было то, что мелкие липидные молекулы, называемые **эндоканнабиноидами** (эндогенными каннабиноидами), могут выделяться из постсинаптических нейронов и воздействовать на пресинаптические терминали аксонов (врезка 6.3). Связь в этом направлении (от “пост-” к “пре-”) называют *ретроградной сигнализацией*; следовательно, эндоканнабиноиды являются **ретроградными посредниками**. Ретроградные посредники служат своего рода системой обратной связи, регулирующей стандартные формы синаптической передачи, которая проходит от “пре-” к “пост-”. Новые данные об эндоканнабиноидной сигнализации появляются до сих пор, но один базовый механизм сегодня изучен полностью (рис. 6.17). Активное возникновение потенциалов действия в постсинаптической мембране ведет к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов, большое количество Ca^{2+} проникает в клетку, повышая внутриклеточную [Ca^{2+}]. Повышение [Ca^{2+}] затем стимулирует синтез молекул эндоканнабиноидов из мембранных липидов, каким-то образом активируя ферменты синтеза эндоканнабиноидов. Эндоканнабиноиды имеют несколько необычных свойств.

1. Они не упаковываются в синаптические пузырьки, подобно большинству нейромедиаторов, зато синтезируются быстро в момент возникновения необходимости.

2. Они имеют небольшой размер и способны проникать сквозь мембрану. После синтеза они могут быстро диффундировать сквозь мембрану своей клетки и контактировать с соседними клетками.
3. Они избирательно связываются с каннабиноидными рецепторами типа КБ1, расположенными главным образом на определенных пресинаптических терминалях.

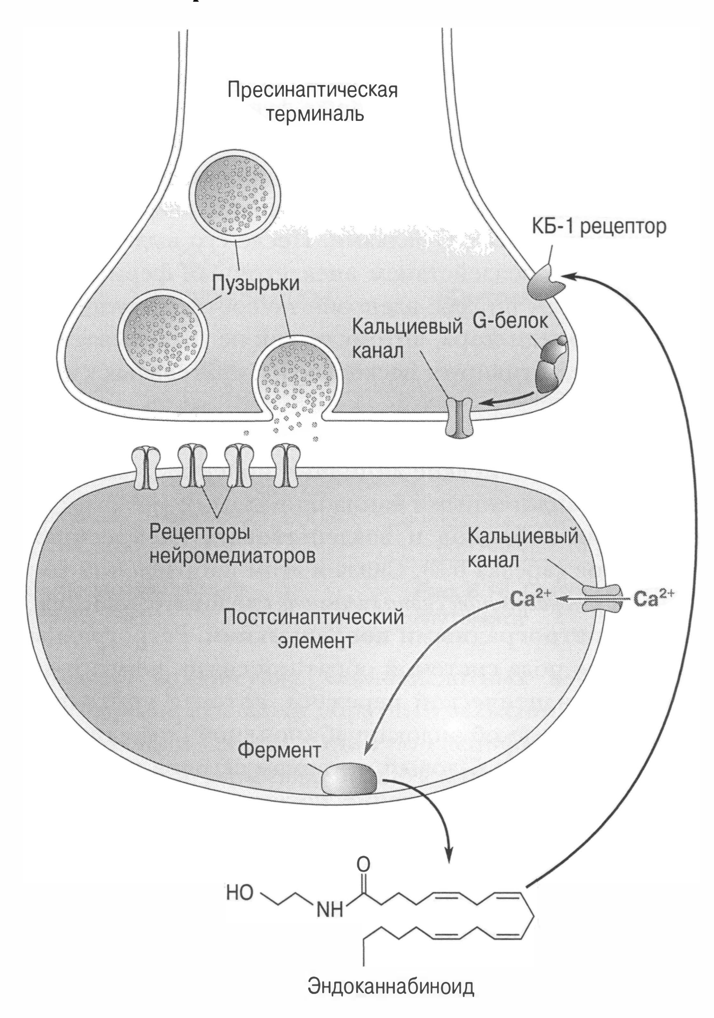
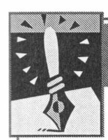


Рис. 6.17. **Ретроградная сигнализация эндоканнабиноидами**



Врезка 6.3. **Это интересно**

Это ваш мозг под эндоканнабиноидами

Большинство нейромедиаторов были открыты до их рецепторов, но при современных технологиях бывает и наоборот. В этой истории рецепторы были открыты еще до открытия их нейромедиаторов.

Cannabis sativa — ботаническое название конопли, волокнистого растения, которое на протяжении многих веков использовалось для плетения веревок и пряжи одежды. Сегодня каннабис более известен как наркотик, а не как сельскохозяйственная культура. Он распространяется в виде марихуаны или гашиша. Впервые мощные психоактивные свойства каннабиса заметили китайцы 4000 лет назад, но западному сообществу о его токсичных свойствах стало известно лишь в XIX веке, когда отряды Наполеона III вернулись во Францию с египетским гашишем. В 1810 г. член наполеоновской Комиссии наук и искусств доложил: "Для египтян конопля является растением, используемым главным образом не так, как в Европе и прочих странах, и ценится за его особые свойства. Конопля, выращенная в Египте, на самом деле является токсичной и наркотической" (цит. по Piomelli, 2003, p. 873).

В низких дозах каннабис способен вызывать эйфорию, ощущение спокойствия и расслабленности, нарушения восприятия, снижение боли, смех, разговорчивость, голод и головокружение, а также снижение способности принимать решения, ухудшение кратковременной памяти и психомоторной производительности (т.е. ослабление навыков, необходимых для вождения). Высокие дозы каннабиса могут вызывать глубинные изменения личности и даже галлюцинации.

Активным компонентом каннабиса является лишь одно химическое вещество, называемое Δ^9-*тетрагидроканнабиол*, или просто *ТГК*. В конце 1980-х годов стало очевидно, что ТГК способен связываться со специфическими "каннабиноидными" рецепторами, сопряженными с G-белками, в мозге, в частности в зонах двигательного контроля, в коре мозга и в болевых проводящих путях. Приблизительно в то же время группа исследователей из Национального института психического здоровья клонировала ген, кодирующий неизвестный (или "орфанный") рецептор, сопряженный с G-белком. Дальнейшая работа выявила, что таинственный рецептор оказался каннабиноидным (КБ) рецептором. Сегодня известны два типа каннабиноидных рецепторов: КБ1-рецепторы в мозге и КБ2-рецепторы в иммунных тканях во всем организме.

Примечательно, что КБ1-рецепторов в мозге больше, чем *любых* других рецепторов, сопряженных с G-белками. Что они там делают? Мы практически уверены, что они эволюционировали не затем, чтобы связываться с ТГК из конопли. Естественный лиганд рецептора не может быть синтетическим препаратом, растительным токсином или змеиным ядом, но он может помочь нам первым делом определить сам рецептор. Вероятнее, каннабиноидные рецепторы существуют для связывания некоторых сигнальных молекул, синтезируемых в норме мозгом: ТГК-подобных нейромедиаторов, получивших название *эндоканнабиноидов*. В ходе исследований были выявлены два основных эндоканнабиноида: анандамид (от санскр. *ananda* — "внутреннее блаженство") и

^{9}-ТГК

Анандамид

2-арахидоноил глицерол (2-АГ)

Рис. А. Эндоканнабиноиды

арахидоноилглицерол (2-АГ). И анандамин, и 2-АГ являются мелкими липидными молекулами (рис. А), немного отличающимися от прочих известных нейромедиаторов.

По мере поиска новых нейромедиаторов продолжается и охота за новыми соединениями, способными избирательно связываться с КБ-рецепторами. Теоретически каннабиноиды можно использовать для устранения тошноты, снижения боли, расслабления мышц, лечения судорог и снижения внутриглазного давления при глаукоме.

Рецепторы типа КБ1 сопряжены с G-белками, а основным их эффектом обычно является снижение открытия пресинаптических кальциевых каналов. Когда кальциевые каналы пресинаптической мембраны подавлены, ее способность выделять нейромедиатор (обычно ГАМК или глутамат) падает. Поэтому, если постсинаптический нейрон чрезмерно активен, он высвобождает эндогенные каннабиноиды, которые угнетают возбуждающие или тормозные воздействия на нейрон (в зависимости от того, какие пресинаптические мембраны имеют КБ1-рецепторы). Этот общий эндоканнабиноидный механизм используется во всей ЦНС для реализации широкого диапазона функций, которые нам до сих пор не совсем понятны.

Один из самых экзотических химических медиаторов, который предположительно используется для межклеточной коммуникации, — **оксид азота (NO)**, т.е. газ. Также нейромедиаторами предположительно считаются газы монооксид углерода (CO) и сульфид водорода (H_2S), однако свидетельства в пользу их “газомедиаторной” природы все еще весьма скудны. Речь идет о тех самых оксиде азота, монооксиде углерода и сульфиде водорода, которые являются распространенными загрязнителями воздуха. Оксид азота (NO) синтезируется из аминокислоты аргинина во многих клетках организма и имеет очень мощное биологическое влияние, в частности на регуляцию кровотока. В нервной системе NO может служить очередным примером ретроградного посредника. Благодаря своему малому размеру и

высокой проницаемости сквозь мембраны NO может свободнее, чем другие нейромедиаторы, проходить сквозь клетку, чтобы воздействовать на другую, расположенную за ней. Такое влияние может распространяться на небольшую зону локальных тканей и не ограничиваться расположением выделяющей его клетки. С другой стороны, оксид азота является весьма нестабильной молекулой и очень быстро распадается. Функции газообразных нейромедиаторов в настоящее время активно изучаются и широко обсуждаются ученым сообществом.

Прежде чем закрыть тему химии нейромедиаторов, мы еще раз напомним, что многие химические вещества, называемые нейромедиаторами, могут присутствовать в высоких концентрациях в не-нейронных частях тела. Вещество может выполнять двойственные функции, опосредуя передачу информации в нервной системе и выполняя совершенно другую роль в иных структурах. Само собой, аминокислоты используются для синтеза белков во всем теле. АТФ является источником энергии для всех клеток. NO выделяется эндотелиальными клетками и вызывает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов. (Одним из последствий этого у мужчин является эрекция.) Клетки с самым высоким содержанием АХ расположены не в мозгу, а в роговице глаза, где АХ-рецепторы отсутствуют. Аналогично самая высокая концентрация серотонина встречается не в нейронах, а в тромбоцитах крови. Эти наблюдения подчеркивают важность тщательного анализа вещества перед тем, как зачислить его в категорию нейромедиаторов.

Действие нейромедиаторной системы напоминает пьесу в два акта. Первый акт — пресинаптический. Он заканчивается временным повышением концентрации нейромедиатора в синаптической щели. Сейчас мы с вами перейдем ко второму акту — образованию электрических и биохимических сигналов в постсинаптическом нейроне. Главные роли здесь будут играть медиатор-зависимые каналы и рецепторы, сопряженные с G-белками.

МЕДИАТОР-ЗАВИСИМЫЕ КАНАЛЫ

В главе 5 мы узнали, что АХ и аминокислотные нейромедиаторы опосредуют быструю синаптическую передачу, воздействуя на медиатор-зависимые ионные каналы. Эти каналы являются великолепными миниатюрными механизмами. Один такой канал может быть чувствительным детектором химических веществ и напряжения, может с высокой точностью регулировать ток поразительно больших зарядов, может просеивать и отбирать нужные среди очень похожих ионов и при этом способен регулироваться другими рецепторными системами. И все это при размере канала в 11 нм, поэтому его едва можно разглядеть при помощи самых точных методик компьютерной электронной микроскопии.

Базовая структура медиатор-зависимых каналов

Самым подробно изученным медиатор-зависимым ионным каналом является никотиновый АХ-рецептор нейромышечных соединений скелетных мышц. Он является пентамером, единым целым из пяти белковых субъединиц, расположенных подобно бочарным клепкам, и образует в центре одну сквозную пору через всю мембрану (рис. 6.18, *а*). Четыре разных подвида полипептидов используются в качестве субъединиц никотинового рецептора, они названы соответственно α-, β-, γ- и δ-субъединицы. Полностью зрелый канал состоит из двух α-субъединиц и по одной субъединице β, γ и δ (аббревиатура α2βγδ). Каждая из α-субъединиц имеет по одному месту связывания АХ; для открытия канала требуется связывание АХ сразу в двух местах (рис. 6.18, *б*). Никотиновые рецепторы нейронов также являются пентамерами, но, в отличие от мышечных рецепторов, состоят они в основном лишь из α- и β-субъединиц (в соотношении α3β2).

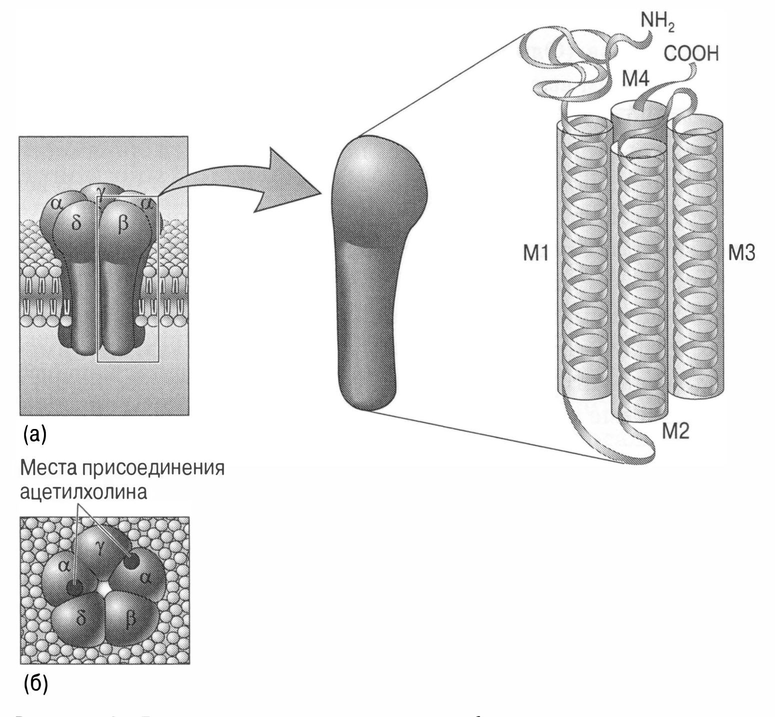


Рис. 6.18. **Взаимное расположение субъединиц в никотиновом АХ-рецепторе.** (**а**) Вид сбоку, на увеличенном фрагменте показано расположение четырех альфа-спиралей всех субъединиц. (**б**) Вид сверху, показаны точки связывания АХ

Несмотря на то что у всех субъединиц рецептора разные первичные структуры, существуют отрезки, где полипептиды имеют одинаковую последовательность аминокислот. Например, каждый полипептид субъединиц имеет четыре отдельных сегмента, которые скручиваются в альфа-спирали (рис. 6.18). Из-за того, что аминокислотные остатки этих полипептидов являются гидрофобными, считается, что четыре альфа-спирали являются местом, где полипептид вплетается в мембрану, подобно порам калиевых и натриевых каналов (см. главы 3 и 4).

Сегодня также известна первичная структура субъединиц других медиатор-зависимых каналов мозга, и у них всех много общего (рис. 6.19). Большинство содержат четыре гидрофобных сегмента, прошивающие мембрану в никотиновом АХ-рецепторе, ГАМК$_А$-рецепторе и глициновом рецепторе. Эти три рецептора нейромедиаторов являются пентамерными комплексами субъединиц (рис. 6.19, *б*). Глутамат-зависимые каналы немного отличаются. Глутаматный рецептор является тетрамером, который состоит из четырех субъединиц, образующих функциональный канал. Зона М2 субъединиц глутаматного рецептора не пронизывает мембрану, а лишь образует своеобразную скобку, которая прокалывает мембрану насквозь и выходит с ее внутренней стороны (рис. 6.19, *в*). Структура глутаматного рецептора по строению напоминает калиевые каналы (см. рис. 3.17), и это сходство вдохновило ученых на одну удивительную гипотезу: будто глутаматные рецепторы и калиевые каналы произошли от общего предка – ионного канала. Пуринэргические (АТФ) рецепторы также имеют необычную структуру. Каждая их субъединица имеет лишь два сегмента, пронизывающие мембрану насквозь, а весь рецептор образован из трех субъединиц.

Самыми интересными вариациями среди структур каналов являются те, которые объясняют их различия. Разные места связывания нейромедиатора позволяют одному каналу реагировать на глутамат, а другому – на ГАМК; определенные аминокислоты по периметру узкой ионной поры позволяют проходить через одни каналы лишь Na^+ и K^+, через другие – лишь Ca^{2+}, а через третьи – лишь Cl^-.

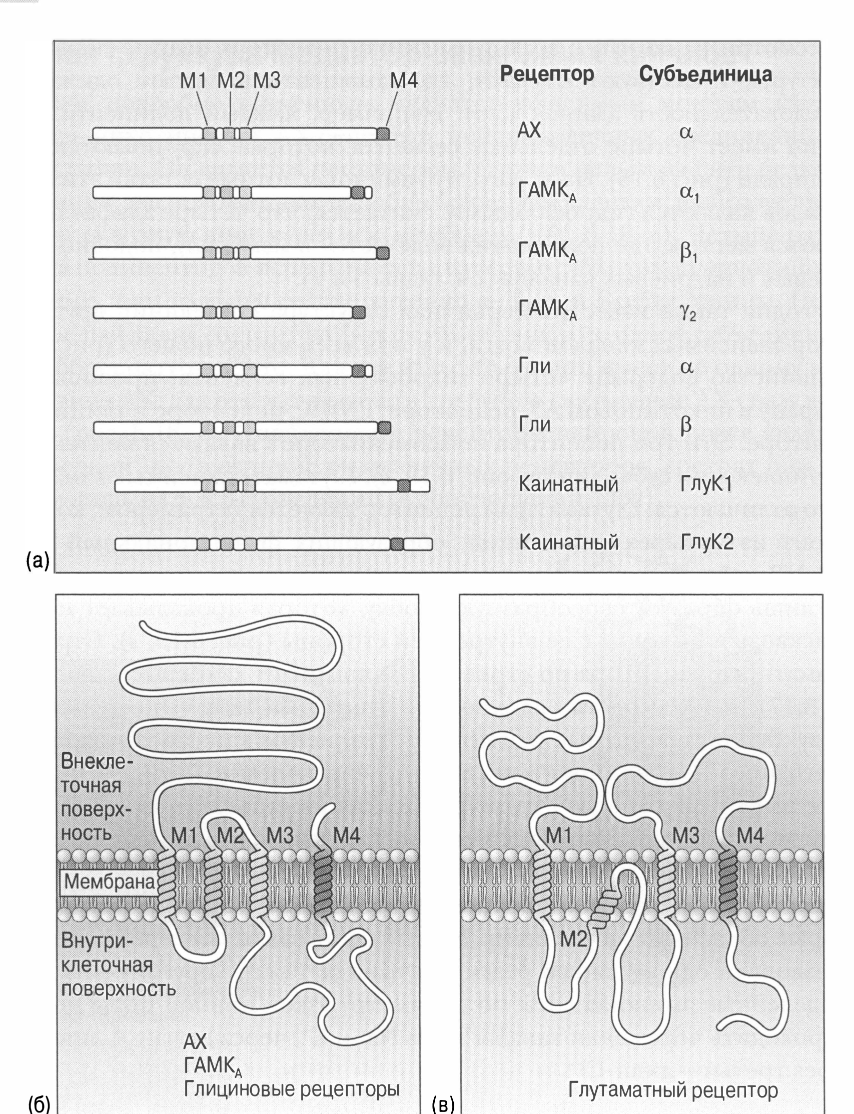


Рис. 6.19. **Схожие элементы структуры субъединиц различных медиатор-зависимых ионных каналов.** (**а**) Вот так бы выглядели полипептиды различных субъединиц, если растянуть их в линию. У них всех есть общие фрагменты, названные от M1 до M4, которые являются сегментами, скрученными в альфа-спирали и пронизывающими мембрану. Каинатные рецепторы являются подвидом рецепторов глутамата. (**б**) Отношение к мембране фрагментов M1-M4 α-субъединицы АХ-рецептора. (**в**) Фрагменты M1-M4 субъединиц глутаматного рецептора; фрагменты M1, M3 и M4 пронизывают мембрану насквозь, в то время как M2 проникает в нее лишь частично

Аминокислотнозависимые каналы

Аминокислотнозависимые каналы опосредуют львиную долю быстрой синаптической передачи в ЦНС. Давайте рассмотрим их подробнее, поскольку они важны для понимания таких несхожих тем, как сенсорные системы, память и заболевания. Несколько характерных свойств этих каналов отличают их друг от друга и определяют их функции в ЦНС.

- *Фармакология* мест их связывания описывает, какие нейромедиаторы на них влияют и как с ними взаимодействуют лекарственные препараты.
- *Кинетика* процесса связывания нейромедиатора и открытия канала описывает продолжительность их эффекта.
- *Избирательность* ионных каналов определяет, вызывают ли они возбуждение или торможение и проникает ли в клетку в больших количествах Ca^{2+}.
- *Проводимость* открытых каналов помогает определить величину их эффектов.

Все эти свойства являются прямым результатом структуры каналов.

Глутамат-зависимые каналы

Ранее мы уже упоминали о трех подвидах глутаматных рецепторов, которые носят названия своих специфических агонистов: АМПК, НМДА и каината. Все они являются глутамат-зависимыми ионными каналами. АМПК-зависимые и НМДА-зависимые каналы отвечают за основную часть быстрой возбуждающей синаптической передачи в мозге. Каинатные рецепторы также распространены в мозге как на постсинаптических, так и на пресинаптических элементах, однако их функция до конца еще не изучена.

АМПК-зависимые рецепторы проницаемы для Na^+ и K^+ и в основном непроницаемы для Ca^{2+}. Конечным итогом их активации при нормальном, отрицательном потенциале мембраны будет поступление в клетку излишка катионов (Na^+ поступает больше, чем K^+ выходит), который ведет к быстрой и сильной деполяризации. Поэтому АМПК-рецепторы в ЦНС опосредуют возбуждающую синаптическую передачу аналогично никотиновым рецепторам, которые опосредуют возбуждающую синаптическую передачу в нейромышечных синапсах.

Во многих синапсах мозга АМПК-рецепторы сосуществуют параллельно с НМДА-рецепторами, поэтому большинство постсинаптических возбуждающих потенциалов, вызываемых глутаматом, имеют компоненты от обоих типов рецепторов (рис. 6.20). НМДА-зависимые каналы также приводят к

возбуждению клетки, впуская в нее излишек Na^+, но от АМПК-рецепторов они имеют два отличия: (1) НМДА-зависимые каналы проницаемы для Ca^{2+} и (2) прохождение ионного заряда сквозь НМДА-зависимые каналы является потенциал-зависимым. Мы рассмотрим каждое из этих свойств чуть позже.

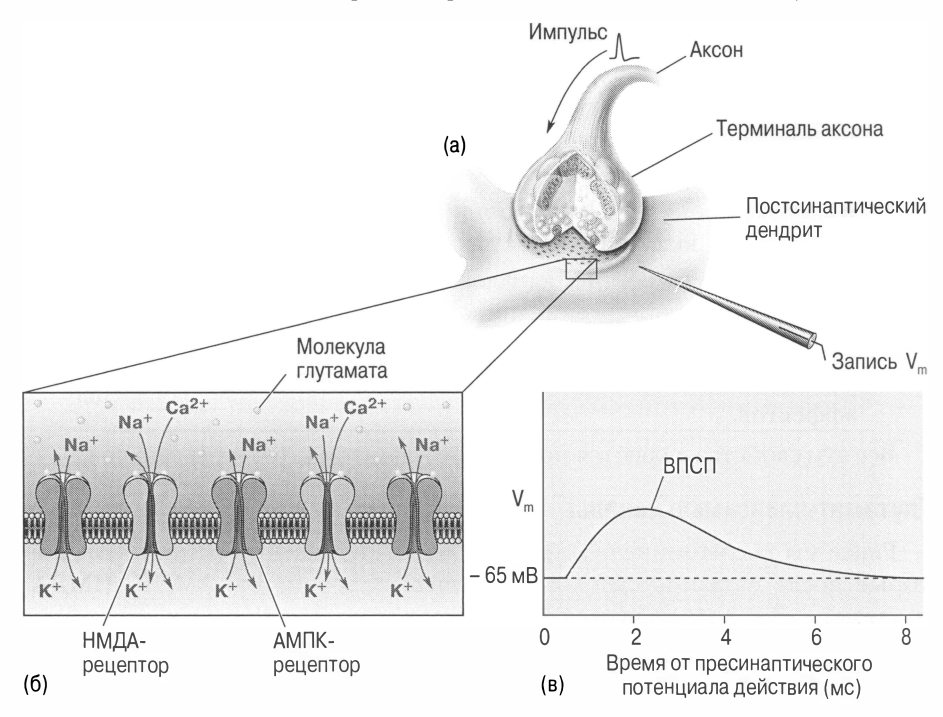


Рис. 6.20. **Сосуществование НМДА- и АМПК-рецепторов на постсинаптической мембране синапса ЦНС.** (**а**) Потенциал действия достигает пресинаптической терминали, вызывая высвобождение глутамата. (**б**) Глутамат связывается с каналами АМПК-рецепторов и НМДА-рецепторов постсинаптической мембраны. (**в**) Прохождение Na^+ через АМПК-каналы и Na^+ с Ca^{2+} через НМДА-каналы вызывает ВПСП

Сложно переоценить значение внутриклеточного Ca^{2+} для надлежащей работы клетки. Мы уже знаем, что кальций способен инициировать пресинаптическое высвобождение нейромедиатора. В постсинаптической клетке Ca^{2+} также способен активировать многие ферменты, регулировать открытие разных каналов и влиять на экспрессию генов; при высокой концентрации ионы Ca^{2+} даже способны вызывать гибель клетки (врезка 6.4). Поэтому активация НМДА-зависимых каналов способна вызывать разнообразные и продолжительные эффекты в постсинаптической клетке. Например, прохождение Ca^{2+} через НМДА-зависимые каналы может вызывать изменения, ведущие к образованию долговременной памяти.



Врезка 6.4. Это интересно

Возбуждающие яды: слишком много хорошего

Нейроны млекопитающих никогда не восстанавливаются, поэтому с каждым мертвым нейроном нам для мышления остается на одну клетку меньше. Одним из удивительнейших свойств нейронов является то, что глутамат, самый жизненно важный нейромедиатор мозга, также является одним из самых распространенных убийц нейронов. Большая доля синапсов мозга выделяет глутамат, который накапливается в больших количествах. Цитозоль даже неглутаматэргических нейронов имеет очень высокое содержание глутамата, свыше 3 ммоль. Ученых насторожил тот факт, что при воздействии такой же концентрации глутамата снаружи на изолированный нейрон последний погибает за считанные минуты. Мэй Уэст однажды сказала: "Слишком много хорошего — это прекрасно!", но, судя по всему, к глутамату это не относится.

Ненасытный метаболизм мозга требует постоянного непрерывного снабжения глюкозой и кислородом. Когда кровоснабжение мозга прерывается, как при остановке сердца, активность нейронов прекращается спустя несколько секунд, а необратимые повреждения возникают через несколько минут. Патологические состояния, такие как остановка сердца, инсульт, черепно-мозговая травма, судороги и кислородная недостаточность, запускают порочный круг чрезмерного высвобождения глутамата. Когда нейроны неспособны синтезировать достаточно АТФ, чтобы поддерживать постоянную работу своих ионных насосов, мембрана деполяризуется и в клетку проникает Ca^{2+}. Поступление Ca^{2+} приводит к высвобождению в синапсы глутамата. Глутамат еще больше деполяризует нейроны, что еще больше повышает уровень внутриклеточного Ca^{2+} и приводит к высвобождению еще большего количества глутамата. На данном этапе могут подключаться еще и *обратные* переносчики глутамата, которые ведут к еще большей потере глутамата нейронами.

При достижении высокой концентрации глутамата он убивает нейроны, перевозбуждая их. Этот процесс называется *эксайтотоксичностью* (возбуждающей токсичностью). Глутамат попросту активирует несколько типов рецепторов, которые позволяют проходить сквозь мембрану огромному количеству Na^+, K^+ и Ca^{2+}. НМДА-подвид глутамат-зависимых каналов играет основную роль в эксайтотоксичности, потому что он является основным путем поступления Ca^{2+}. Повреждение и смерть нейронов возникают вследствие отека и стимуляции кальцием ферментов распада белков, липидов и нуклеиновых кислот. Нейроны буквально травят сами себя.

Считается, что эксайтотоксичность имеет место при нескольких прогрессирующих нейродегенеративных заболеваниях людей, таких как *боковой амиотрофический склероз* (БАС, болезнь Лу Герига), при котором медленно погибают мотонейроны спинного мозга, и *болезнь Альцгеймера*, при которой отмирают нейроны мозга. Влияния различных окружающих токсинов могут копировать проявления этих болезней. Употребление в пищу большого количества определенного вида чечевицы может вызывать латиризм — болезнь, вызванную дегенерацией двигательных нейронов. Бобовые содержат эксайтотоксин *β-оксалиламиноаланин*, способный активировать глутаматные рецепторы. Токсин *домоевая*

кислота, который иногда встречается в мясе зараженных моллюсков, также является агонистом глутаматных рецепторов. Употребление небольшого количества домоевой кислоты вызывает судороги и повреждения мозга. Еще один растительный токсин, β-*метиламиноаланин*, способен вызывать ужасное состояние, объединяющее симптомы БАС, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона; этот недуг наблюдался у отдельных пациентов с острова Гуам.

По мере того как ученые распутывают сложные взаимодействия эксайтотоксинов, рецепторов, ферментов и неврологических заболеваний, появляются стратегии лечения. Большие надежды врачи возлагают на антагонистов глутаматных рецепторов, способных прерывать каскады эксайтотоксичности и самоубийства нейронов. Людям с генетически обусловленной предрасположенностью к соответствующим нейродегенеративным состояниям можно помочь, проведя определенные генетические манипуляции.

При открытии НМДА-зависимых каналов Na^+ и Ca^{2+} поступают в клетку (а K^+ выходит из нее), но сила такого входящего ионного заряда по неизвестным причинам зависит от потенциала постсинаптической мембраны. Когда глутамат связывается с НМДА-рецептором, поры открываются обычным образом. Но при нормальном отрицательном потенциале покоя мембраны каналы закупориваются ионами Mg^{2+}, и эта магниевая пробка не позволяет проходить через каналы другим ионам. Mg^{2+} выходит из поры, только когда постсинаптическая мембрана деполяризуется, что обычно возникает при активации АМПК-каналов этого или соседнего синапса. Поэтому ток ионов внутрь через НМДА-зависимые каналы является не только медиатор-зависимым, но еще и *потенциал-зависимым*. Глутамат и деполяризация должны подействовать одновременно, прежде чем канал пропустит через себя ионный заряд (рис. 6.21). Это свойство имеет существенное влияние на синаптическую интеграцию во многих зонах ЦНС.

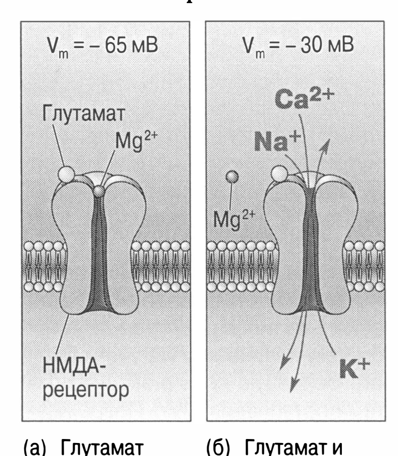


***Рис. 6.21.* Прохождение ионного заряда внутрь по НМДА-зависимому каналу.** (**а**) Сам по себе глутамат вызывает открытие поры канала, но она заблокирована ионом магния. (**б**) Деполяризация мембраны удаляет магниевую пробку и позволяет проникать в клетку Na^+ и Ca^{2+}

ГАМК-зависимые и глицин-зависимые каналы

ГАМК опосредует основную часть тормозных синапсов ЦНС, а глицин опосредует синаптическую передачу в большей части оставшихся тормозных синапсов. ГАМК$_А$-рецептор и глициновый рецептор являются хлоридными каналами. На удивление, структура тормозных ГАМК$_А$ и глициновых рецепторов очень напоминает строение возбуждающего никотинового АХ-рецептора, несмотря на то, что первые избирательно проницаемы для анионов, а последний — для катионов. Каждый из этих рецепторов имеет α-субъединицы, которые связываются с нейромедиатором, и β-субъединицы, которые с ним не связываются.

Синаптическое торможение в мозге должно очень четко регулироваться. Его избыток приведет к потере сознания и коме, а недостаток — к судорогам. Необходимость контролировать торможение объясняет, почему у ГАМК$_А$-рецептора, помимо мест связывания медиатора, присутствует несколько других мест, в которых химические вещества могут модулировать его функцию. Например, два класса препаратов, **бензодиазепины** (такие как транквилизатор диазепам с торговым названием “Валиум”) и **барбитураты** (включая фенобарбитал и прочие успокоительные и противосудорожные препараты), имеют свои собственные места прикрепления на внешней поверхности ГАМК$_А$-канала (рис. 6.22). Сами по себе эти вещества очень слабо влияют на функцию канала. Но в присутствии ГАМК бензодиазепины повышают частоту открытия канала, а барбитураты продлевают продолжительность их нахождения в открытом состоянии. В любом случае результатом таких воздействий будет усиление ингибирующего заряда Cl^-, более сильные тормозные постсинаптические потенциалы (ТПСП) и поведенческие последствия усиленного торможения. Эффекты бензодиазепинов и барбитуратов избирательны для ГАМК$_А$-рецепторов, они не влияют на функцию глициновых рецепторов. Отчасти эту избирательность можно объяснить на молекулярном уровне; на бензодиазепины реагируют лишь ГАМК$_А$-рецепторы, в которых, помимо α- и β-субъединиц, присутствует субъединица γ-типа.

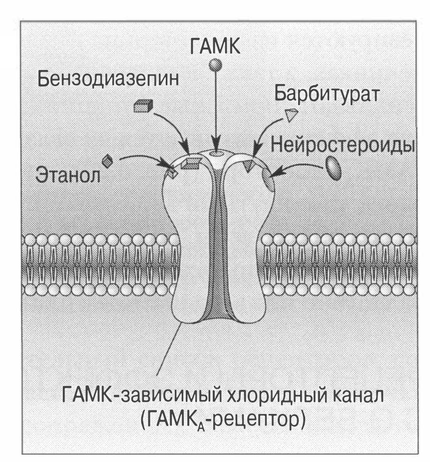


***Рис. 6.22.* Связывание препаратов с ГАМК$_А$-рецептором.** Сами по себе эти вещества не открывают канал, но они меняют эффекты, вызываемые ГАМК при связывании с каналом одновременно с препаратом

Еще один популярный наркотик, влияющий на функцию ГАМК$_A$-рецепторов, — этанол, вид спирта, используемый в алкогольных напитках. Этанол оказывает комплексное действие на НМДА-, глициновые, никотиновые АХ и серотониновые рецепторы. Его воздействие на ГАМК$_A$-каналы зависит от их специфической структуры. Существуют доказательства, что для образования этанол-чувствительного ГАМК$_A$-канала требуются определенные α-, β- и γ-субъединицы, напоминающие структуру рецептора, чувствительного к бензодиазепину. Это объясняет, почему в одних зонах мозга этанол усиливает торможение, а в других нет. Поняв молекулярную и анатомическую специфику этих эффектов, мы можем оценить, каким же образом наркотики вроде этанола приводят к такой сильной зависимости и влияют на поведение.

Все эти препараты представляют весьма интересный парадокс. Естественно, модуляторные места связывания ГАМК$_A$-рецептора эволюционировали не для удобства воздействия наших современных препаратов. Этот парадокс вдохновил ученых на поиск эндогенных лиганд, природных химических веществ, способных связываться со специфическими местами воздействия бензодиазепинов и барбитуратов и служить в качестве регуляторов торможения. Убедительные доказательства указывают на то, что существуют бензодиазепиноподобные эндогенные лиганды, но их идентификация и понимание их функции пока что сложно доказать. Еще одни хорошие модуляторы ГАМК$_A$-рецепторов — это предположительно *нейростероиды*, естественные метаболиты стероидных гормонов, которые синтезируются из холестерина главным образом в половых органах и надпочечниках, а также в глиальных клетках мозга. Некоторые нейростероиды усиливают тормозные функции, другие же угнетают их, и, похоже, что оба эти эффекта вызываются их связыванием со специфическими точками на ГАМК$_A$-рецепторе (рис. 6.22), которые отличаются от мест связывания с ранее упомянутыми веществами. Функции естественных нейростероидов до сих пор не ясны, но они представляют собой инструмент, посредством которого физиологические функции мозга и тела могут регулироваться параллельно под воздействием одних и тех же веществ.

РЕЦЕПТОРЫ И ЭФФЕКТОРЫ, СОПРЯЖЕННЫЕ С G-БЕЛКАМИ

Во всех известных нейромедиаторных системах существует огромное количество рецепторов, сопряженных с G-белками. В главе 5 мы узнали, что передача в этих рецепторах происходит в три этапа: (1) объединение медиатора с рецепторным белком, (2) активация G-белка и (3) активация эффекторных систем. Давайте рассмотрим каждый из этих шагов.

Базовая структура рецепторов, сопряженных с G-белками

Большинство рецепторов, сопряженных с G-белками, представляют собой простые вариации общей схемы, состоящей из одного полипептида, который содержит семь пронизывающих мембрану альфа-спиралей (рис. 6.23). Две наружные петли этого полипептида образуют места присоединения нейромедиаторов. Структурные различия на этом участке определяют, сколько молекул нейромедиатора, агониста или антагониста способен связать рецептор. Две внутриклеточные петли полипептида способны связываться с G-белками и активировать их. Структурные различия в этой области определяют, сколько G-белков и какие эффекторные системы активируются в ответ на присоединение нейромедиатора.

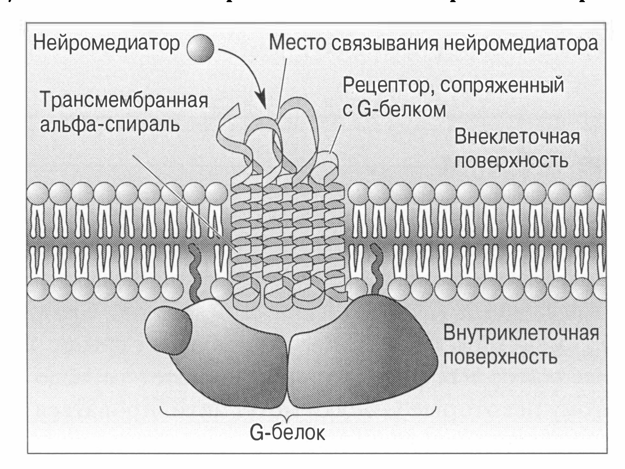


***Рис. 6.23.* Базовая структура рецептора, сопряженного с G-белком.** Большинство метаботропных рецепторов имеют семь трансмембранных альфа-спиралей, места связывания нейромедиаторов на внешней стороне мембраны и места связывания с G-белками на внутренней стороне мембраны

В табл. 6.2 приведен очень приблизительный список рецепторов, сопряженных с G-белками. В геноме человека существуют гены, кодирующие более 800 различных рецепторов, сопряженных с G-белками, которые собраны в пять основных семейств с похожими структурами молекул. Большинство этих рецепторов оставались неизвестными до изобретения новых мощных методов молекулярной биологии. Припомните также, что рецепторы, сопряженные с G-белками, играют важную роль во всех клетках тела.

Таблица 6.2. Некоторые нейромедиаторные рецепторы, сопряженные с G-белками

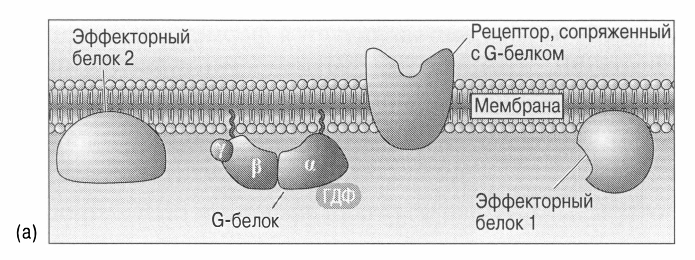
Нейромедиатор	Рецепторы
Ацетилхолин (АХ)	Мускариновые рецепторы (M1, M2, M3, M4, M5)
Глутамат (Глу)	Метаботропные глутаматные рецепторы (мГлуР1-8)
ГАМК	$ГАМК_{B1}$, $ГАМК_{B2}$
Серотонин (5-ГТ)	5-ГТ_{1A}, 5-ГТ_{1B}, 5-ГТ_{1D}, 5-ГТ_{1E}, 5-ГТ_{2A}, 5-ГТ_{2B}, 5-ГТ_{4}, 5-ГТ_{5A}
Дофамин (ДА)	Д1, Д2, Д3, Д4, Д5
Норадреналин (НА)	α1, α2, β1, β2, β3
Опиоиды	μ, δ, κ
Каннабиноиды	КБ1, КБ2
АТФ	$P2Y_2$, $P2Y_{11}$, P2T, P2U
Аденозин	A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3

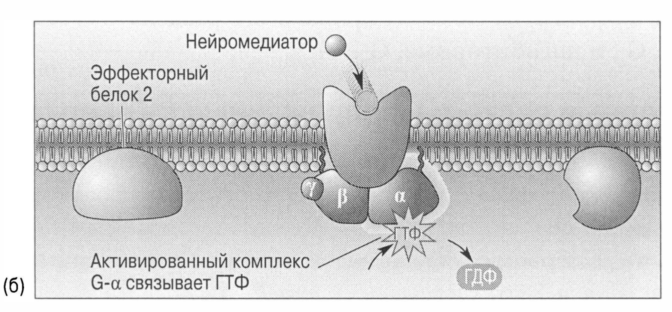
Вездесущие G-белки

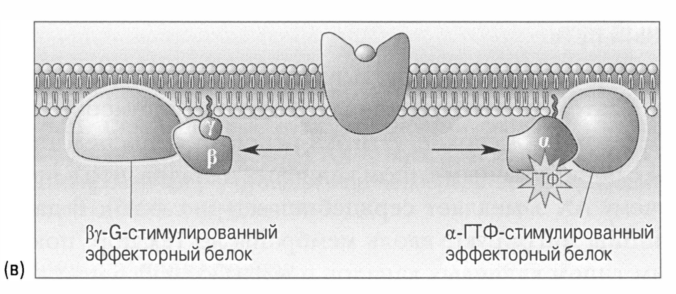
G-белки – распространенный элемент большинства сигнальных путей, которые начинаются с нейромедиаторного рецептора и заканчиваются эффекторными белками. G-белок – это сокращенное название от гуанозинтрифосфат-связывающий (ГТФ-связывающий) белок, который на самом деле является семейством белков, насчитывающим свыше 20 различных видов. Нейромедиаторных рецепторов существует гораздо больше, чем G-белков, поэтому некоторые G-белки могут активироваться несколькими рецепторами.

Большинство G-белков имеют схожий основной принцип действия (рис. 6.24).

1. Каждый G-белок имеет три субъединицы, названные α, β и γ. В состоянии покоя молекула гуанозиндифосфата (ГДФ) связана с α-субъединицей, а весь комплекс свободно плавает под внутренней поверхностью плазматической мембраны.
2. Если этот G-белок, связанный с ГДФ, касается подходящего рецептора *и* если с этим рецептором связана молекула нейромедиатора, G-белок освобождает ГДФ, заменяя его гуанозинтрифосфатом (ГТФ) из цитозоля.
3. Активированный G-белок, связанный с ГТФ, разделяется на две части: α-субъединица с ГТФ и комплекс из β- и γ-субъединиц. Оба эти элемента затем могут влиять на различные эффекторные белки.







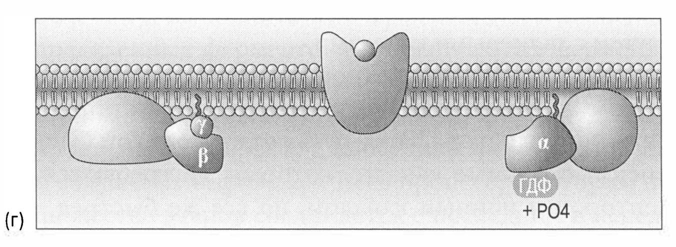


Рис. 6.24. **Базовый принцип действия G-белков.** (**а**) В неактивном состоянии α-субъединица G-белка связана с ГДФ. (**б**) При активации рецептором, сопряженным с G-белком, ГДФ трансформируется в ГТФ. (**в**) Активированный G-белок разделяется на α-ГТФ-субъединицу и β-γ-комплекс, и оба эти элемента способны активировать эффекторные белки. (**г**) α-субъединица постепенно отсоединяет фосфатный остаток от ГТФ, превращая его в ГДФ и тем самым завершая свою активность

4. Сама по себе α-субъединица является ферментом, который разрушает ГТФ до ГДФ. Таким образом, активность α-субъединицы заканчивается трансформацией связанного с ней ГТФ в ГДФ.
5. α-субъединица и β-γ-комплекс снова объединяются, запуская цикл заново.

Первые открытые G-белки обладали эффектом стимулирования эффекторных белков. Затем ученые определили, что другие G-белки могут угнетать эти же эффекторы. Поэтому проще всего разделять G-белки на стимулирующие, $G_с$, и ингибиторные, $G_и$.

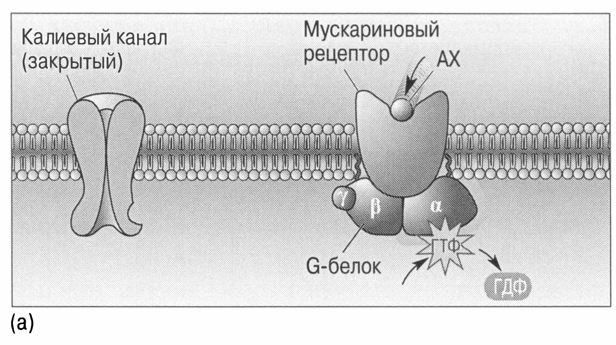
Эффекторные системы, сопряженные с G-белками

В главе 5 мы узнали, что активированные G-белки производят свои эффекты, связываясь с одним из двух видов эффекторных белков: G-белок-зависимыми ионными каналами и G-белок-активированными ферментами. Из-за того, что в первом случае не задействованы другие химические вещества, его часто называют *сокращенным путем.*

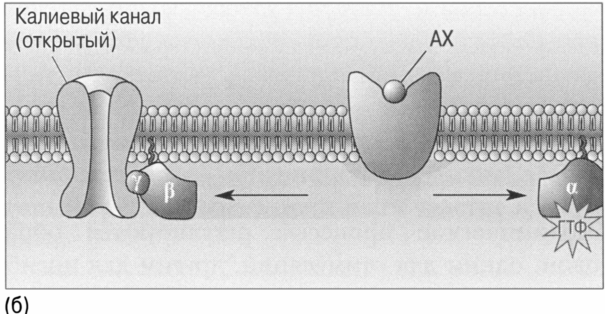
Сокращенный путь

Многие нейромедиаторы используют сокращенный путь от рецептора до G-белка, а затем до ионного канала. Хорошим примером служат мускариновые рецепторы в сердце. Эти АХ-рецепторы посредством G-белков сопряжены с определенным типом калиевых каналов, что в принципе объясняет, почему АХ замедляет сердцебиение (рис. 6.25). В данном случае β-γ-субъединицы мигрируют вдоль мембраны до тех пор, пока не свяжутся с нужным типом калиевых каналов и не вызовут его открытие. Другим примером служат $ГАМК_В$-рецепторы нейронов, которые также сопряжены коротким путем с калиевыми каналами.

Сокращенный путь является самой быстрой среди систем, сопряженных с G-белком, которая начинает реагировать спустя 30–100 мс после связывания нейромедиатора. Этот путь хотя и не такой быстрый, как медиатор-зависимые ионные каналы, которым не требуются посредники между рецептором и ионным каналом, но все же быстрее, чем каскады вторичных посредников, которые мы рассмотрим ниже. Также сокращенный путь достаточно локализован по сравнению с другими эффекторными системами. Как только G-белок диффундирует в мембрану, очевидно, что он не сможет переместиться далеко, поэтому активируются лишь ближайшие каналы. Из-за того, что все действия сокращенного пути происходят внутри мембраны, его иногда называют *путем, ограниченным мембраной.*



(а)



(б)

Рис. 6.25. **Сокращенный путь**. (**а**) G-белки сердечной мышцы активируются при связывании АХ с мускариновым рецептором. (**б**) Активированная β-γ-субъединица непосредственно приводит к открытию калиевых каналов

Каскады вторичных посредников

G-белки также могут выполнять свои эффекты путем непосредственной активации определенных ферментов. Активация этих ферментов способна запускать сложную череду биохимических реакций, каскад, который зачастую заканчивается активацией очередного фермента, изменяющего функцию нейрона. Между первым и последним ферментами задействованы несколько *вторичных посредников*. Весь процесс, в котором нейромедиатор через множество этапов соединяется с последним в череде ферментом, называется **каскадом вторичных посредников** (рис. 6.26).

В главе 5 мы ознакомились с каскадом вторичного посредника цАМФ, который начинается активацией β-рецептора НА (рис. 6.27, *а*). Все начинается с того, что β-рецептор активирует стимулирующий G-белок, G_c, который начинает стимулировать фермент, связанный с мембраной, аденилатциклазу. Аденилатциклаза преобразует АТФ в цАМФ. Следующее за этим повышение концентрации цАМФ в цитозоле активирует специфический фермент **протеинкиназу А (ПКА)**.

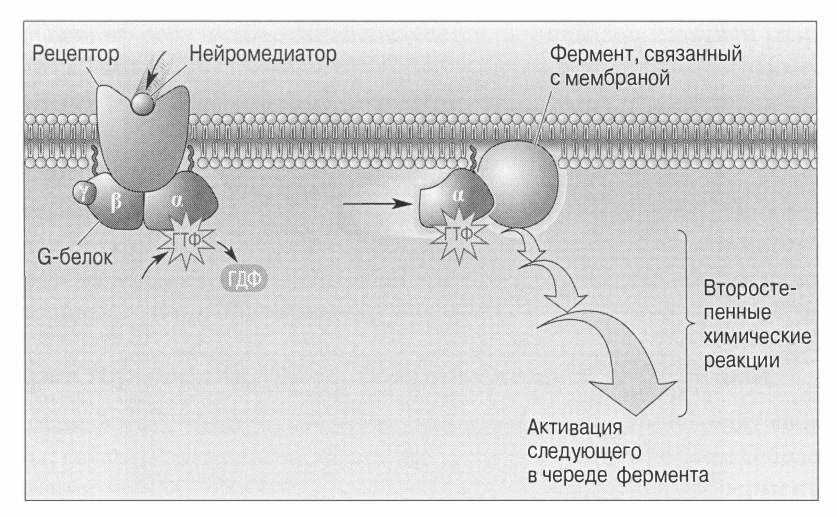


Рис. 6.26. Компоненты каскада вторичных посредников

Многие биохимические процессы регулируются обратно-поступательным методом, одним для стимуляции, другим для ингибирования, и производство цАМФ не является исключением. Активация второго вида рецепторов НА, называемого α2-рецептором, приводит к активации $G_и$ (ингибиторного G-белка). $G_и$ угнетает активность аденилатциклазы, и этот эффект может превосходить по важности влияние стимулирующей системы (рис. 6.27, *б*).

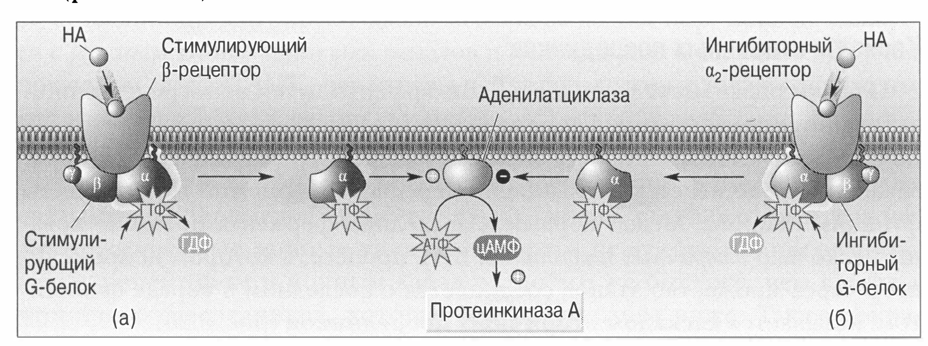


Рис. 6.27. **Стимуляция и угнетение аденилатциклазы различными G-белками.** (**а**) Связывание НА с β-рецептором активирует $G_с$, который в свою очередь активирует аденилатциклазу. Аденилатциклаза образует цАМФ, который активирует следующий в каскаде фермент протеинкиназу А. (**б**) Связывание НА с α2-рецептором активирует $G_и$, который ингибирует аденилатциклазу

Некоторые каскады посредников могут разветвляться. На рис. 6.28 показано, как активация различных G-белков может стимулировать **фосфолипазу С** (**ФЛС**), фермент, который плавает в мембране подобно аденилатциклазе. ФЛС воздействует на мембранный фосфолипид (фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат, или $ФИФ_2$), разделяя его на две молекулы вторичных посредников: **диацилглицерол** (**ДАГ**) и **инозитол-1,4,5-трифосфат** (**$ИФ_3$**). Жирорастворимый ДАГ остается в плоскости мембраны, где он активирует следующий фермент – **протеинкиназу С** (**ПКС**). В это же время водорастворимый $ИФ_3$ диффундирует по цитозолю и связывается с рецепторами мембраны гладкого ЭР и прочих мембранных органелл нейрона. Эти рецепторы являются $ИФ_3$-зависимыми кальциевыми каналами. Таким образом, $ИФ_3$ заставляет органеллы высвобождать свои запасы Ca^{2+}. Как мы уже говорили, повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} способно вызывать разнообразные и продолжительные эффекты в клетке. Одним из таких эффектов является активация фермента **кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы**, или **СаМК**. СаМК – это фермент, который среди прочего принимает участие в молекулярных механизмах памяти.

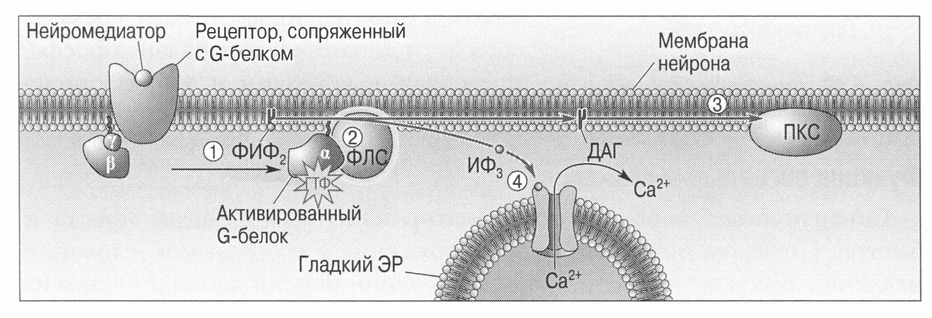


Рис. 6.28. **Вторичные посредники, образуемые вследствие распада мембранного фосфолипида ФИФ2**. (1) Активированные G-белки стимулируют фермент фосфолипазу С (ФЛС). (2) ФЛС расщепляет $ФИФ_2$ на ДАГ и $ИФ_3$. (3) ДАГ стимулирует следующий в череде фермент — протеинкиназу С (ПКС). (4) $ИФ_3$ стимулирует высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ. В дальнейшем Ca^{2+} способен активировать различные последующие ферменты

Фосфорилирование и дефосфорилирование

Предыдущие примеры показывают, что ключевыми ферментами в многих каскадах вторичных посредников являются *протеинкиназы* (ПКА, ПКС, СаМК). В главе 5 мы рассказывали, что протеинкиназы переносят фосфатные группы от АТФ, плавающей в цитозоле, к белкам в ходе реакции, называемой *фосфорилированием*. Присоединение к белку фосфатной группы слегка изменяет его трехмерную структуру, тем самым меняя и его биологическую

активность. Например, фосфорилирование ионных каналов может существенно влиять на их способность открываться или закрываться.

Давайте рассмотрим последствия активации β-рецепторов НА в клетках сердечной мышцы. Повышение уровня цАМФ активирует ПКА, которая фосфорилирует потенциал-зависимые кальциевые каналы клетки, тем самым *усиливая* их активность. Выделяется больше Ca^{2+} и сердце бьется сильнее. В противоположность им стимуляция β-адренорецепторов многих нейронов не оказывает влияния на кальциевые каналы, зато вызывает угнетение определенных калиевых каналов. Снижение проводимости K^+ вызывает небольшую деполяризацию, повышает постоянную длины и делает нейрон более возбудимым (см. главу 5).

Если бы все киназы, стимулируемые нейромедиаторами, не имели механизма, обращающего вспять процесс фосфорилирования, то все белки клетки быстро стали бы насыщенными фосфатами, а дальнейшая регуляция стала бы невозможной. Выручают в этой ситуации ферменты **протеинфосфатазы**, которые оперативно удаляют фосфатные группы из белков. Таким образом, степень фосфорилирования канала в определенный момент времени зависит от динамического баланса фосфорилирования киназами и дефосфорилирования фосфатазами (рис. 6.29).

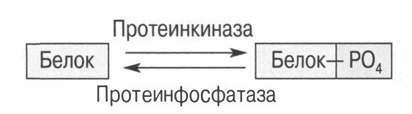


Рис. 6.29. **Фосфорилирование и дефосфорилирование белков**

Функции сигнальных каскадов

Синаптическая передача по медиатор-зависимым каналам проста и быстра. Передача по рецепторам, сопряженным с G-белками, сложна и медленна. В чем же преимущество такой длинной цепи команд? Одним из важнейших преимуществ является *усиление сигнала*: активация одного рецептора, сопряженного с G-белками, может привести к активации не одного, а нескольких ионных каналов (рис. 6.30).

Усиление сигнала может возникать на нескольких этапах каскада. Сигнальная молекула нейромедиатора, связанная с рецептором, способна активировать около 10–20 G-белков; каждый G-белок способен активировать аденилатциклазу, синтезирующую несколько молекул цАМФ, которые растворяются и активируют множество киназ. Каждая киназа затем может фосфорилировать несколько каналов. Если все компоненты каскада связать воедино, сигнализация была бы весьма ограниченной. Использование мелких молекул, которые легко диффундируют (таких как цАМФ) также позволяет передавать сигналы на большие расстояния клеточной мембраны. Сигнальные каскады также предоставляют множество точек

для прицельной регуляции и взаимодействия с другими каскадами. В конечном итоге сигнальные каскады способны генерировать очень продолжительные химические изменения в клетке, которые, помимо прочего, формируют основание для пожизненной памяти.

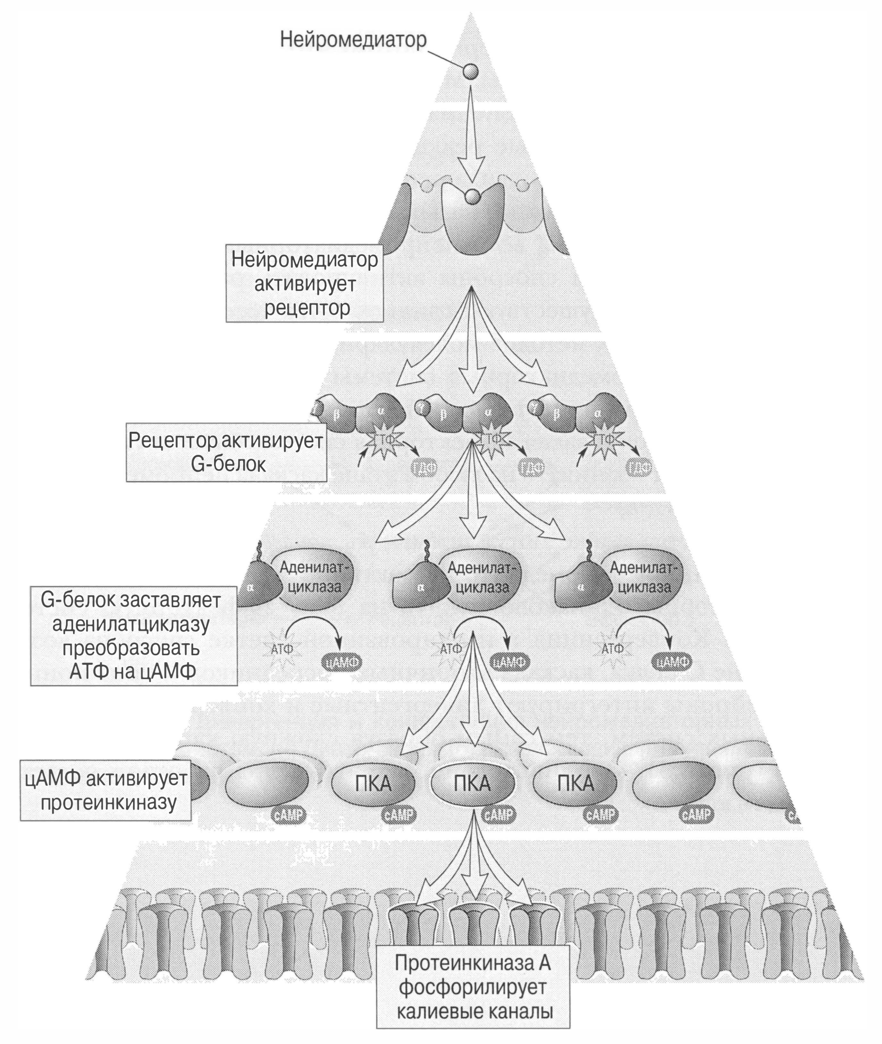


***Рис. 6.30.* Усиление сигнала в каскаде вторичных посредников, сопряженных с G-белком.** Когда нейромедиатор активирует рецептор, сопряженный с G-белком, на несколько стадий каскада посредников могут воздействовать усилители, таким образом, в конечном итоге поражается несколько ионных каналов

ДИВЕРГЕНЦИЯ И КОНВЕРГЕНЦИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ

Глутамат является самым распространенным нейромедиатором в мозге, в то время как ГАМК является повсеместным тормозным нейромедиатором. Но это лишь верхушка айсберга, потому что каждый нейромедиатор может иметь различные эффекты. Молекула глутамата может связываться с любым из нескольких видов глутаматных рецепторов, и каждый из них может опосредовать различные реакции. Способность нейромедиатора активировать более одного подвида рецепторов и вызывать более одного вида постсинаптических реакций называется *дивергенцией*.

Дивергенция свойственна всем нейромедиаторным системам. Все известные нейромедиаторы способны активировать разные подвиды рецепторов (табл. 6.2), и существуют свидетельства того, что по мере применения новых мощных методов молекулярной нейробиологии к каждой системе многие нейромедиаторные системы все сильнее разрастаются. Дивергенция также возникает вне рецепторного уровня в зависимости от того, какой G-белок и какая эффекторная система были активированы. Дивергенция может возникать на любом этапе каскада нейромедиаторных эффектов (рис. 6.31, *а*).

Нейромедиаторы также могут проявлять *конвергенцию* эффектов. Несколько различных нейромедиаторов, активируя свои собственные рецепторы, способны одинаково влиять на одну эффекторную систему (рис. 6.31, *б*). Конвергенция в изолированной клетке способна возникать на уровне G-белка, каскада вторичных посредников и типа ионных каналов. Нейроны интегрируют дивергентные и конвергентные эффекты сигнальных систем, тем самым образуя сложную карту химических эффектов (рис. 6.31, *в*). Удивительно, что это всегда работает; остается лишь понять как.

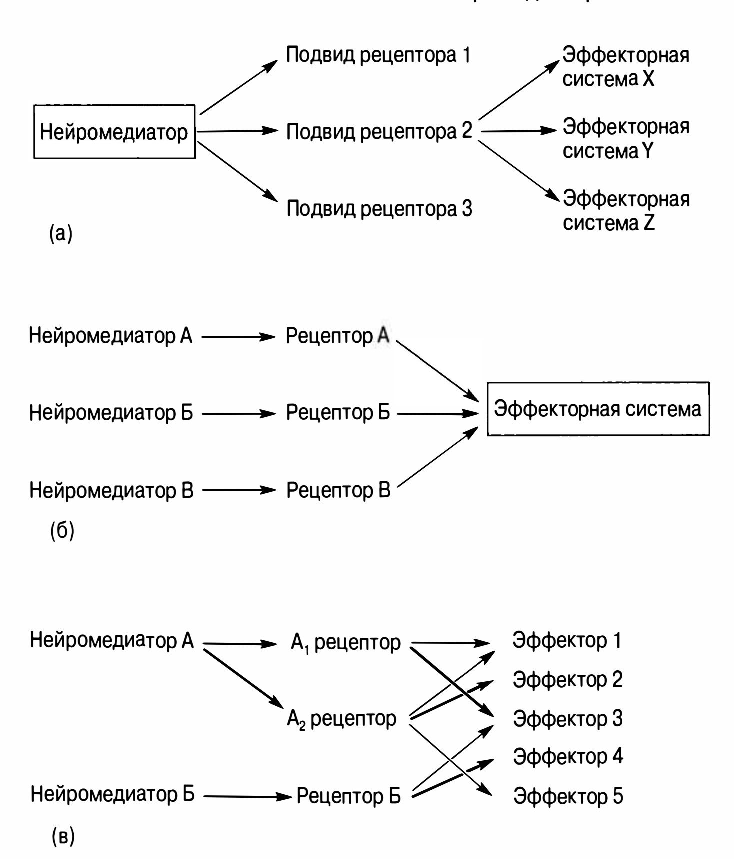
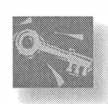


Рис. 6.31. **Дивергенция и конвергенция нейромедиаторных сигнальных систем.** (**а**) Дивергенция. (**б**) Конвергенция. (**в**) Дивергенция вместе с конвергенцией

РЕЗЮМЕ

Нейромедиаторы – жизненно важные связующие звенья между нейронами, а также между нейронами и другими эффекторными клетками, такими как мышечные и железистые клетки. Но важно рассматривать нейромедиаторы как лишь одно звено в цепи событий, поразительных химических изменений, быстрых и медленных, конвергентных и дивергентных. Вы можете представить множество сигнальных путей в нейроне и между нейронами в виде информационной сети. Эта сеть пребывает в неустойчивом равновесии, динамически изменяя свои эффекты в зависимости от того, как изменяются потребности нейронов при различных изменениях поведения.

Сигнальная сеть изолированного нейрона чем-то напоминает нейронные сети мозга. Он получает множество входных сигналов в виде нейромедиаторов, обрушающихся на его мембрану в разное время в разных местах. Эти сигналы ускоряют прохождение по одним сигнальным путям и замедляют по другим, а информация перерабатывается, давая в итоге исходящий импульс, который является чем-то б*о*льшим, чем простая сумма входных сигналов. Сигналы регулируют сигналы, химические вещества способны оставлять продолжительные следы своей истории, препараты способны нарушать баланс сигнальной силы, поэтому мозг и его химические вещества в буквальном смысле являются единым целым.



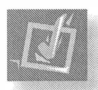
Ключевые термины

Вступление
ГАМК-эргический
глутаматэргический
норадренэргический
пептидэргический
холинэргический

Изучение нейромедиаторных систем
авторадиография
АМПК-рецепторы
гибридизация *in situ*
иммуноцитохимия
каинатные рецепторы
метод связывания лиганд
микроионтофорез
мускариновый АХ-рецептор
никотиновый АХ-рецептор
НМДА-рецепторы
подвид рецептора

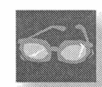
Химия нейромедиаторов
аденозинтрифосфат (АТФ)
адреналин (эпинефрин)
ацетилхолин
гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)
глицин (Гли)
глутамат (Глу)
дофа
дофамин (ДА)
катехоламины

ко-медиаторы
норадреналин (НА)
оксид азота (NO)
переносчик
принцип Дейла
ретроградный посредник
серотонин (5-ГТ)
серотонинэргический
стадия, лимитирующая скорость
эндоканнабиноиды
Медиатор-зависимые каналы
барбитурат
бензодиазепин
Рецепторы и эффекторы, сопряженные с G-белками
диацилглицерол (ДАГ)
инозитол-1,4,5-трифосфат ($ИФ_3$)
кальций-кальмодулин-зависимая протеинкиназа CaMK
каскад вторичных посредников
протеинкиназа А (ПКА)
протеинкиназа С (ПКС)
протеинфосфатаза
фосфолипаза С (ФЛС)



Вопросы для самопроверки

1. Перечислите критерии, которые используются для отнесения химического вещества к нейромедиаторам. Какие экспериментальные стратегии можно использовать, чтобы показать, что АХ соответствует критериям нейромедиатора нейромышечных соединений?
2. Какие три метода можно использовать, чтобы показать, что рецептор нейромедиатора синтезируется и локализируется в определенном нейроне?
3. Сравните свойства (а) рецепторов АМПК и НМДА; (б) рецепторов $ГАМК_А$ и $ГАМК_В$.
4. Синаптическое торможение является важной особенностью нейронных кругов коры мозга. Как бы вы определили, какой нейромедиатор является ингибиторным в коре мозга: ГАМК, глицин, оба или ни один из них?
5. Глутамат активирует огромное количество метаботропных рецепторов. Последствием активации одного их подвида является *угнетение* синтеза цАМФ. Последствием активации другого подвида будет *активация* ПКС. Предложите механизмы для таких различных эффектов.
6. Возникают ли эффекты нейромедиаторной конвергенции и дивергенции в изолированном нейроне?
7. Ca^{2+} считается вторичным посредником. Почему?



Дополнительная литература

1. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 2009. *Introduction to Neuropsychopharmacology*. New York: Oxford University Press.
2. Cowan WM, Südhof TC, Stevens CF. 2001. *Synapses*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
3. Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. 2012. Diversity and modularity of G proteincoupled receptor structures. *Trends in Pharmacological Sciences* 33:17–27.
4. Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH. 2009. Signaling by gasotransmitters. *Science Signaling* 2(68):re2.
5. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. 2008. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill Professional.
6. Piomelli D. 2003. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience* 4:873–884.
7. Regehr WG, Carey MR, Best AR. 2009. Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers. *Neuron* 63:154–170.

ГЛАВА 7

Строение нервной системы

В этой главе…

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих главах мы увидели, как работают и сообщаются отдельные нейроны. Сейчас мы уже готовы собрать их все в одну нервную систему, которая видит, слышит, чувствует, двигается, помнит и мечтает. Как знание строения нейрона важно для понимания его функций, так и знание строения нервной системы необходимо, чтобы понять функции мозга.

Нейроанатомия бросала вызов целым поколениям студентов, и не зря, ведь человеческий мозг невероятно сложен. Однако наш мозг является всего лишь разновидностью общей схемы, свойственной мозгам всех млекопитающих (рис. 7.1). Человеческий мозг кажется сложным и запутанным, потому что он модифицировался вследствие избирательного разрастания определенных его элементов в полости черепа. Но как только мы поймем общую схему строения мозга млекопитающих, все особенности человеческого мозга также станут ясны.

Мы начнем с ознакомления с общим устройством мозга млекопитающих и с терминами, используемыми для его описания. Затем посмотрим, как образуется трехмерная структура мозга в процессе развития эмбриона и плода. Следование курсу развития мозга поможет нам понять, как взаимодействуют между собой элементы мозга взрослого человека. В конце мы откроем для себя неокортекс (буквально “новую кору”) — структуру, свойственную лишь млекопитающим, и особо развитую у людей. В конце данной главы будет представлено иллюстрированное руководство по нейроанатомии человека.

Поскольку вы встретитесь с большим количеством незнакомых терминов, в главе вы найдете задания для самоконтроля, которые помогут вам лучше во всем разобраться.

ОБЩЕЕ УСТРОЙСТВО НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Нервная система всех млекопитающих имеет два отдела: центральную нервную систему (ЦНС) и периферическую нервную систему (ПНС). Здесь мы определим некоторые важные компоненты ЦНС и ПНС. Мы также поговорим об оболочках, окружающих мозг, и желудочках, наполненных жидкостью, расположенных в толще мозга. Затем мы узнаем о новых методах исследования структуры мозга. Но прежде всего нам нужно разобраться в анатомической терминологии.

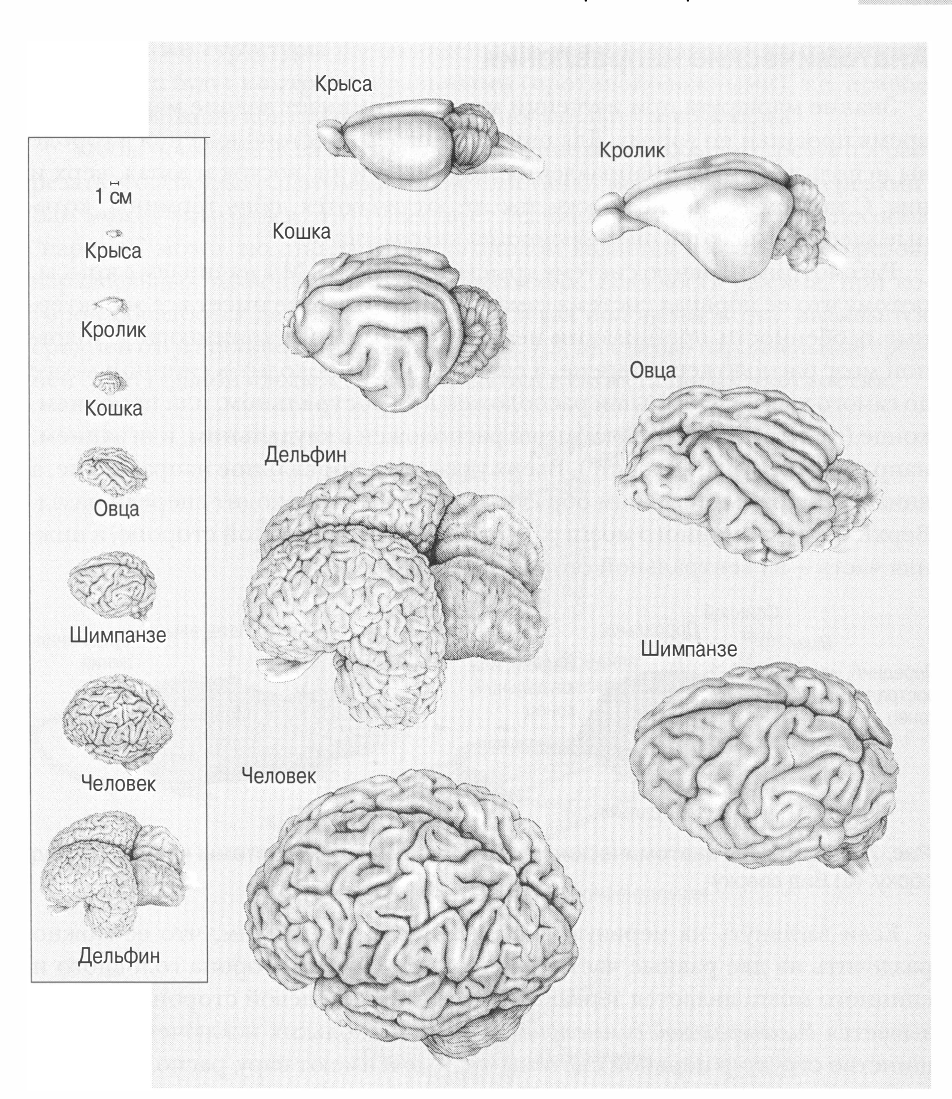


Рис. 7.1. **Мозг млекопитающих.** Несмотря на разный уровень сложности, строение мозга представителей всех этих видов имеет общие характеристики. Изображения даны без соблюдения масштаба; соотношение их реальных размеров показано слева

Анатомические направления

Знание маршрута при изучении мозга напоминает знание маршрута во время прогулки по городу. Для описания своего местоположения в городе вы используете такие направления, как север и юг, восток и запад, верх и низ. С мозгом все практически так же, отличаются лишь термины, которые здесь называются *анатомическими направлениями*.

Рассмотрим нервную систему крысы (рис. 7.2, *а*). Мы начинаем с крысы, потому что ее нервная система самая простая и все же имеет все характерные особенности организации нервной системы млекопитающих. Головной мозг расположен в черепе, а спинной мозг проходит в спинном мозге до самого хвоста. Нос мыши расположен в ее **ростральном**, или **переднем**, конце (от лат. "клюв"). Хвост мыши расположен в **каудальном**, или **заднем**, направлении (от лат. "хвост"). Вверх указывает **дорсальное** направление, а вниз – **вентральное**. Таким образом, мозг крысы проходит спереди назад. Верхняя часть спинного мозга расположена на дорсальной стороне, а нижняя часть – на вентральной стороне.

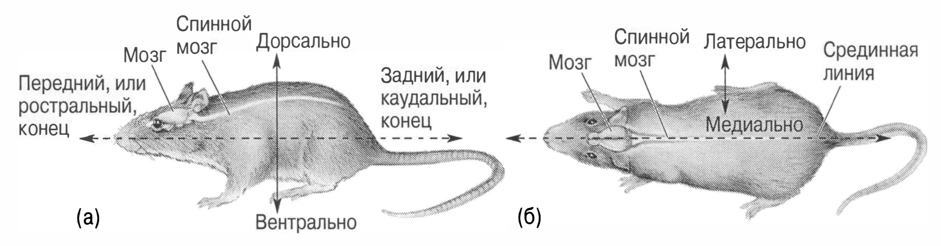


***Рис. 7.2.* Основные анатомические направления нервной системы крысы. (а)** Вид сбоку. **(б)** Вид сверху

Если взглянуть на нервную систему сверху, мы увидим, что ее можно разделить на две равные части (рис. 7.2, *б*). Правая сторона головного и спинного мозга является зеркальным отражением левой стороны. Это называется *билатеральной симметрией*. Кроме нескольких исключений, большинство структур нервной системы парные и имеют пару, расположенную на противоположной стороне. Невидимую линию, проходящую посередине нервной системы, называют **срединной линией**, которая дает нам еще одну начальную точку для анатомических направлений. Структуры, расположенные ближе к срединной линии, называются **медиальными**, а структуры, удаленные от нее, – **латеральными**. Другими словами, нос расположен медиально относительно глаз, а глаза расположены медиально относительно ушей и так далее. Кроме того, две структуры, расположенные по одну сторону от срединной линии, называют **ипсилатеральными** (односторонними); например, правое ухо и ипсилатеральный ему правый

глаз. Если же структуры расположены по разные стороны от срединной линии, они будут **контралатеральными** (противоположными), т.е. правое ухо расположено контралатерально относительно левого глаза.

Чтобы посмотреть на внутреннее строение мозга, обычно требуется разрезать его. На языке анатомов тонкие пластинки ткани называются **срезами**. Вам может показаться, что существует бесчисленное количество способов "нарезки" мозга, но стандартным подходом является выполнение срезов, параллельных *трем анатомическим плоскостям*. Плоскость разреза, при которой образуются две равные правая и левая половины мозга, называется **средней сагиттальной плоскостью** (рис. 7.3, *а*). Срезы, параллельные средней сагиттальной плоскости, выполняются в **сагиттальных плоскостях**.

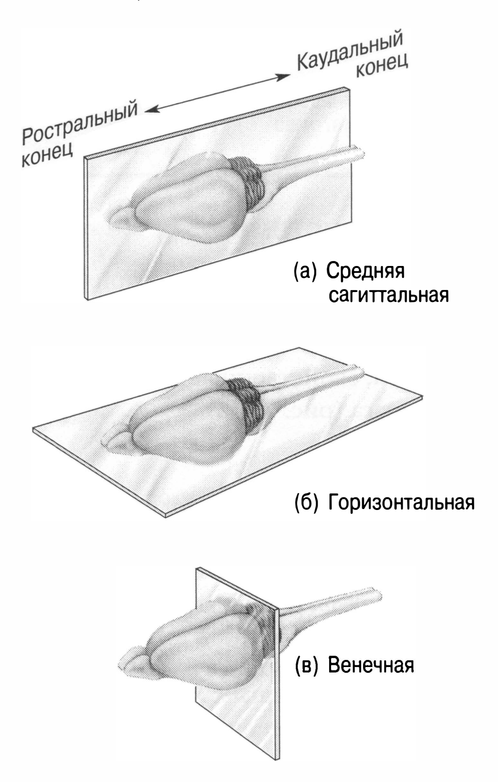


Рис. 7.3. **Анатомические плоскости срезов**

Две другие плоскости перпендикулярны сагиттальной плоскости и друг другу. **Горизонтальна плоскость** параллельна земле (рис. 7.3, *б*). Один срез в этой плоскости может проходить через оба глаза и оба уха. Таким образом, горизонтальная плоскость разделяет мозг на дорсальную и вентральную часть. **Венечная плоскость** проходит перпендикулярно земле и сагитталь-

ной плоскости (рис. 7.3, *в*). Один срез в этой плоскости может проходить через оба глаза или оба уха, но не через все из них одновременно. Следовательно, венечная плоскость делит мозг на переднюю и заднюю части.

Самоконтроль

Прямо сейчас уделите несколько минут, чтобы убедиться, что вы правильно поняли значения следующих терминов:

Передний	Латеральный
Ростральный	Ипсилатеральный
Задний	Контралатеральный
Каудальный	Средняя сагиттальная плоскость
Дорсальный	Сагиттальная плоскость
Вентральный	Венечная плоскость
Срединная линия	Горизонтальная плоскость
Медиальный	

Центральная нервная система

Центральная нервная система (**ЦНС**) состоит из элементов нервной системы, окруженных костями, — **головного** и **спинного мозга**. Головной мозг расположен в полости черепа. На боковой проекции мозга крысы хорошо различимы три части, свойственные всем млекопитающим: большой мозг, мозжечок и ствол мозга (рис. 7.4, *а*).

Большой мозг

Самой крупной и самой рострально расположенной частью мозга является **большой мозг**. На рис. 7.4, *б* показан вид мозга крысы сверху. Обратите внимание: он разделен четко посередине на два **полушария мозга** *срединной щелью*. В целом *правое* полушарие мозга отвечает за чувствительность и управление движениями *левой* половины, и наоборот. *Левое* полушарие мозга отвечает за чувствительность и движения *правой* половины мозга.

Мозжечок

Позади большого мозга расположен **мозжечок**. Хотя размеры мозжечка и меньше, чем большого мозга, он содержит столько же нейронов, сколько содержится в обоих полушариях мозга. Мозжечок является первичным центром контроля движениями и имеет обширные связи с головным и спинным мозгом. В отличие от полушарий мозга, левое полушарие мозжечка контролирует движения левой половины тела, а правое полушарие отвечает за правую половину.

Ствол мозга

Оставшаяся часть мозга называется *стволом мозга*. Его лучше всего видно на средней сагиттальной проекции (рис. 7.4, *в*). **Ствол мозга** образует "стебель", от которого отходят полушария большого мозга и мозжечка. Ствол мозга представлен сложным переплетением волокон и клеток, участвующих, в частности, в перенаправлении информации из мозжечка в головной и спинной мозг и наоборот. Кроме того, ствол мозга является местом, где регулируются многие функции, такие как дыхание, сознание и поддержание температуры тела. Кроме того, он является самым важным элементом мозга для поддержания жизни. Можно выжить после повреждения большого мозга или мозжечка, но повреждения ствола мозга обычно имеют летальный исход.

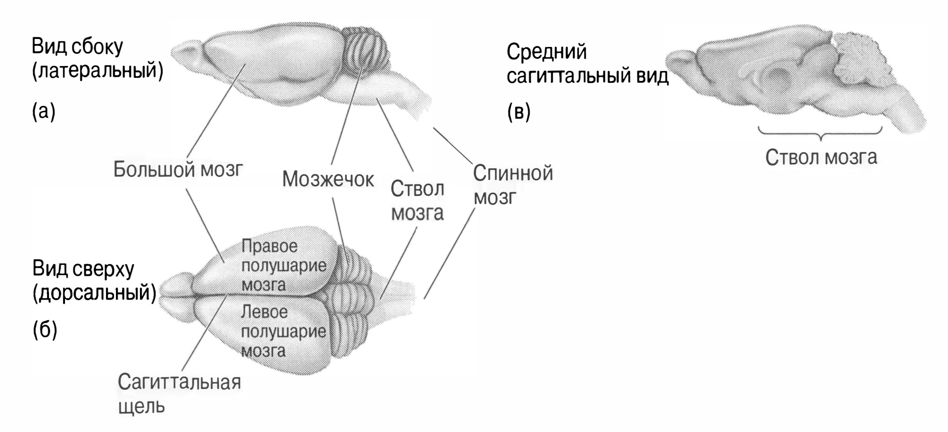


Рис. 7.4. **Мозг крысы.** (**а**) Вид сбоку. (**б**) Вид сверху. (**в**) Средняя сагиттальная проекция

Спинной мозг

Спинной мозг заключен в костный позвоночный столб и вверху соединяется со стволом мозга. Спинной мозг является основным проводником информации от кожи, суставов и мышц тела к мозгу и наоборот. Рассечение спинного мозга вызывает анестезию (потерю чувствительности) кожи и паралич мышц каудальнее места пересечения. Паралич в этом случае не значит, что мышцы не могут функционировать, мозг просто не способен их контролировать.

Спинной мозг связан с телом посредством спинномозговых нервов, которые являются частью периферической нервной системы (ее мы рассмотрим ниже). **Спинномозговые нервы** выходят из спинного мозга через отверстия между соседними позвонками позвоночника. Каждый

спинномозговой нерв соединяется со спинным мозгом посредством двух "веточек" — **заднего корешка** и **переднего корешка** (рис. 7.5). Припомните из главы 1, как Франсуа Мажанди доказал, что задние корешки содержат аксоны, несущие информацию от конечностей к спинному мозгу, как в примере с внезапным уколом ноги о канцелярскую кнопку (рис. 3.1). Чарлз Белл доказал, что передние корешки содержат аксоны, несущие информацию *в обратном направлении* — от спинного мозга, например, подавая сигнал мышцам сократиться в ответ на болевой стимул, вызванный той же кнопкой.

Периферическая нервная система

Все части нервной системы, кроме головного и спинного мозга, образуют **периферическую нервную систему** (**ПНС**). Периферическая нервная система состоит из двух частей: соматической ПНС и висцеральной ПНС.

Соматическая ПНС

В **соматическую ПНС** входят все спинномозговые нервы, иннервирующие кожу, суставы и мышцы, которые находятся под контролем сознания. Двигательные аксоны, управляющие сокращениями мышц, исходят от мотонейронов переднего отдела спинного мозга. Тела мотонейронов расположены в ЦНС, тогда как их аксоны по большей части относятся к ПНС.

Соматические чувствительные аксоны, несущие информацию от кожи, мышц и суставов, входят в спинной мозг через задние корешки. Тела этих нейронов расположены вне ЦНС в скоплениях клеток, называемых **спинномозговыми ганглиями**. Каждому спинномозговому нерву соответствует отдельный спинномозговой ганглий (рис. 7.5).

Висцеральная ПНС

Висцеральная ПНС, также называемая вегетативной, или **автономной, нервной системой** (**АНС**), содержит нейроны, иннервирующие внутренние органы, кровеносные сосуды и железы. Висцеральные чувствительные аксоны несут в ЦНС информацию о работе внутренних органов, например о давлении и содержании кислорода в артериальной крови. Висцеральные двигательные аксоны контролируют сокращение и расслабление мышц, образующих стенки полых органов и кровеносных сосудов (*гладких мышц*), частоту сердцебиения и секреторную функцию различных желез. Например, ПНС регулирует кровяное давление, изменяя частоту сердцебиения и диаметр сосудов.

Все физиологические проявления эмоциональных реакций, такие как нервная дрожь или стыдливый румянец на щеках, опосредованы висцеральной ПНС (АНС).

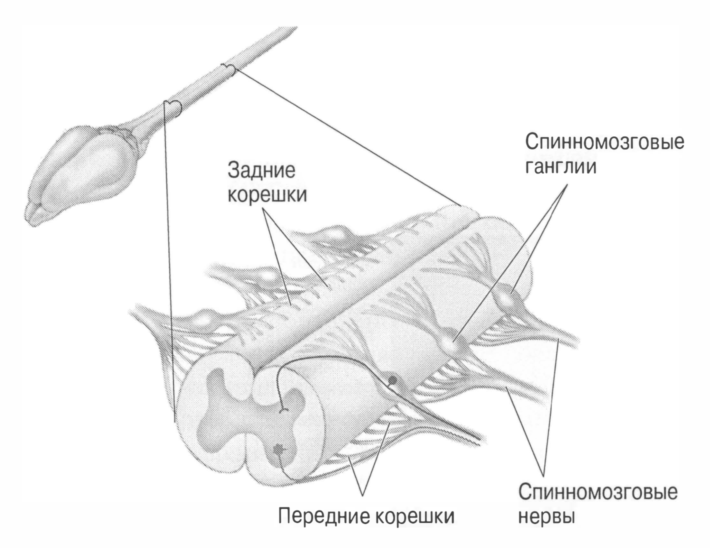


***Рис. 7.5.* Спинной мозг.** Спинной мозг проходит внутри позвоночника. Аксоны входят и выходят из спинного мозга через задние и передние корешки соответственно. Эти корешки объединяются, образуя спинномозговой нерв, который проходит по телу

Афферентные и эфферентные аксоны

Разговор о ПНС — отличный повод ввести еще два термина, описывающие аксоны нервной системы. Это слова латинского происхождения **афферентный** и **эфферентный,** указывающие направление передачи информации аксонами — *к* определенной точке или же *от* нее. Если рассматривать аксоны ПНС относительно исходной точки в ЦНС, то соматические и висцеральные чувствительные аксоны, несущие информацию *к* ЦНС, будут афферентными, а аксоны, выходящие *из* ЦНС и иннервирующие мышцы и железы, — эфферентными.

Черепные нервы

Помимо нервов, выходящих из спинного мозга и иннервирующих тело, существует также 12 пар **черепных нервов**, которые выходят из ствола мозга и иннервируют главным образом голову. Каждый черепной нерв имеет собственное название и связанный с ним порядковый номер (изначально присвоенные Галеном примерно 1800 лет назад в направлении спереди назад). Одни черепные нервы являются частью ЦНС, другие — частью соматической ПНС, а третьи вовсе принадлежат к висцеральной ПНС. Многие черепные нервы содержат сложное переплетение аксонов, выполняющих различные функции. Черепные нервы и их разнообразные функции предоставлены в кратком виде в приложении к этой главе.

Оболочки мозга

ЦНС, часть нервной системы, расположенная внутри черепа и позвоночника, не имеет непосредственного контакта с покрывающей ее костью. Она покрыта тремя **мозговыми оболочками**. К ним относятся твердая, паутинная и мягкая мозговые оболочки (рис. 7.6).

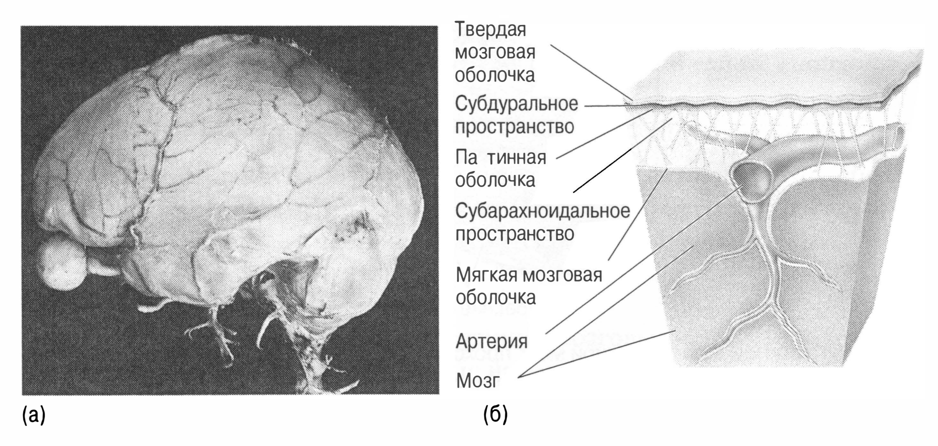


***Рис. 7.6.* Мозговые оболочки.** (**а**) Череп удален, видна прочная наружная оболочка — твердая мозговая оболочка. (*Источник:* Gluhbegoric and Williams, 1980.) (**б**) Изображение трех мозговых оболочек, защищающих головной и спинной мозг: твердой, паутинной и мягкой мозговой оболочки

Твердая мозговая оболочка, своей фактурой напоминающая кожу, образует внешний слой. Она формирует жесткий ригидный мешок, который окружает головной и спинной мозг. Под твердой мозговой оболочкой расположена **паутинная оболочка**. Этот слой внешне и по своей структуре напоминает паутину. В норме между твердой и паутинной оболочкой нет свободного пространства, но при разрыве сосуда твердой мозговой оболочки здесь может скапливаться кровь, образуя так называемую *субдуральную гематому*. Скопление жидкости под твердой мозговой оболочкой может нарушить функцию мозга, сдавливая элементы ЦНС. Это состояние устраняется просверливанием отверстия в черепе и дренированием крови.

Мягкая мозговая оболочка – это тонкая мембрана, тесно прилегающая к поверхности мозга. В мягкой мозговой оболочке проходит большое количество сосудов, которые проникают в вещество мозга. Мягкая мозговая оболочка отделена от паутинной пространством, заполненным жидкостью. Это *субарахноидальное* (*подпаутинное*) *пространство* заполнено прозрачным солевым раствором, называемым **спинномозговой жидкостью** (**СМЖ**). Таким образом, в каком-то смысле мозг в полости черепа плавает в тонком слое СМЖ.

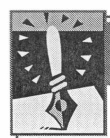
Желудочковая система

В главе 1 мы упоминали, что мозг полый. Полости и каналы мозга, заполненные жидкостью, образуют **желудочковую систему**. По этой системе разносится СМЖ, такая же, как и в субарахноидальном пространстве. СМЖ вырабатывается особой тканью в желудочках полушарий мозга, называемой *хороидальным сплетением*. Из желудочков полушарий мозга СМЖ вытекает в серию связанных центральных полостей, расположенных в самом центре ствола мозга (рис. 7.7). СМЖ выходит из желудочковой системы и проникает в субарахноидальное пространство через небольшие отверстия или разъемы, расположенные в месте соединения мозжечка со стволом мозга. В субарахноидальном пространстве СМЖ абсорбируется кровеносными сосудами в особых структурах, называемых *арахноидальными ворсинками*. При нарушении нормальной циркуляции СМЖ может возникать повреждение мозга (врезка 7.1)

Мы еще вернемся к желудочковой системе мозга и поговорим о ней подробнее. Как вы увидите, понимание устройства желудочковой системы является ключом к пониманию устройства мозга млекопитающих.



***Рис. 7.7.* Желудочковая система мозга крысы.** СМЖ вырабатывается в желудочках парных полушарий мозга, а затем через серию центральных желудочков перетекает в центр ствола мозга. СМЖ проникает в субарахноидальное пространство через мелкие отверстия у основания мозжечка. В субарахноидальном пространстве СМЖ всасывается в кровь



Врезка 7.1. **Это интересно**

Жидкость в мозге

Когда отток СМЖ из хороидальных сплетений, через желудочковую систему в субарахноидальное пространство, нарушен, жидкость скапливается и приводит к отеку желудочков. Это состояние называется *гидроцефалией*, что переводится как "водяная голова".

Иногда рождаются дети с гидроцефалией. Но благодаря тому, что череп грудничков мягкий и не полностью сформирован, происходит расширение головы в ответ на скопление жидкости в полости черепа, что защищает ткань мозга от повреждений. Часто это состояние не замечают до тех пор, пока голова существенно не увеличится.

Гидроцефалия у взрослых является гораздо более серьезным состоянием, потому что череп неспособен расширяться, вследствие чего повышается внутричерепное давление. В результате мягкая ткань мозга сдавливается, его функция нарушается, и при отсутствии лечения наступает смерть. Обычно обструктивная гидроцефалия сопровождается тяжелой головной болью, возникающей из-за растяжения нервных окончаний мозговых оболочек. Лечение заключается в введении в отекший желудочек трубки и дренировании излишка жидкости (рис. А).

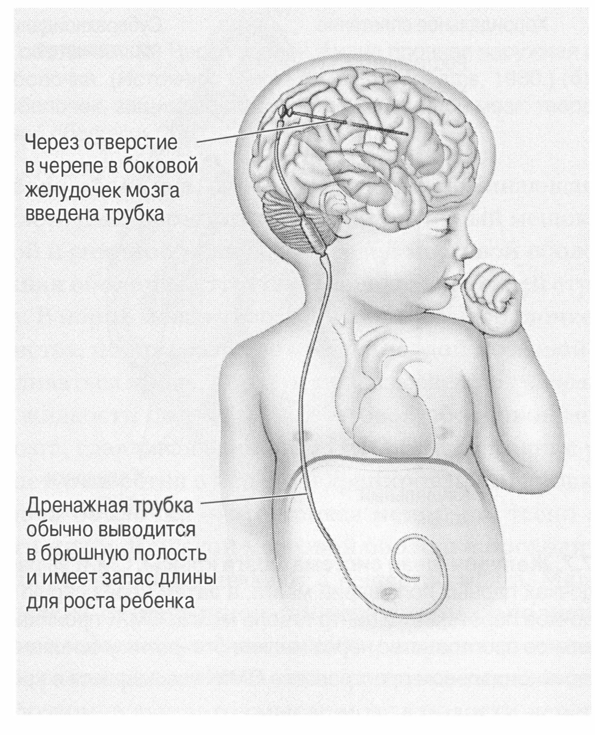


Рис. А

Новые воззрения на мозг

Столетиями ученые изучали внутреннее строение мозга, удаляя его из черепа, делая срезы в различных плоскостях, окрашивая их и исследуя окрашенные срезы ткани. Этот подход позволил узнать много нового, но он достаточно ограничен. К числу очевидных ограничений относится, например, сложность визуализации трехмерного взаимоотношения глубоких частей мозга. Прорыв случился в 2013 г., когда ученые из Стэнфордского университета представили новый метод под названием CLARITY, позволяющий визуализировать глубокие структуры мозга, не разрезая его. Суть метода в том, чтобы пропитать мозг раствором, заменяющим светопоглощающие липиды мозга водорастворимым гелем, который делает мозг прозрачным. Если такой "очищенный" мозг содержит нейроны, помеченные флуоресцентными молекулами, например зеленым флуоресцентным белком (ЗФБ, см. главу 2), то их излучение покажет расположение клеток, расположенных в глубине мозга (рис. 7.8).

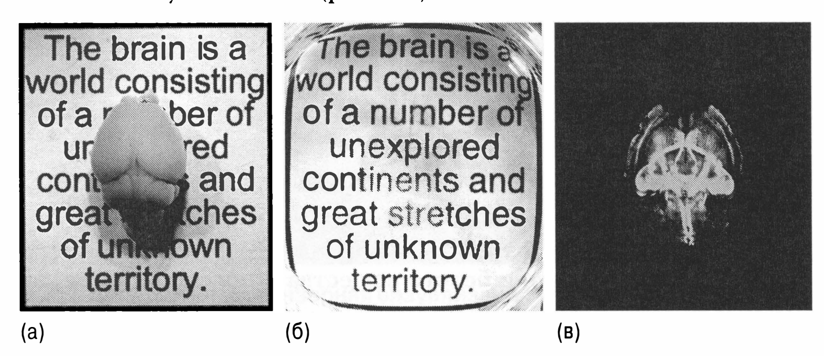


***Рис. 7.8.* Как сделать мозг прозрачным и визуализировать флуоресцентные нейроны глубоких структур мозга.** (**а**) Вид сверху на мозг мыши. (**б**) Тот же мозг, ставший прозрачным благодаря замещению липидов водорастворимым гелем. (**в**) Прозрачный мозг облучен, чтобы вызвать свечение нейронов, экспрессирующих ЗФБ. (Изображение предоставил Dr. Kwanghun Chung, Massachusetts Institute of Technology. Адаптировано из Chung and Deisseroth. 2013, Figure 2)

Конечно, прозрачный мозг — все равно мертвый мозг. Это и ограничивает полезность использования таких анатомических методов для диагностики неврологических заболеваний у живых особей. Поэтому можно без преувеличения сказать, что революция в нейроанатомии произошла с внедрением нескольких методов, позволяющих получать изображения живого мозга. Сейчас мы вкратце расскажем о них.

Визуализация структуры живого мозга

Некоторые виды электромагнитного излучения, такие как рентгеновские лучи, способны проникать сквозь тело, задерживаясь рентгенконтрастными тканями. Поэтому, используя рентген-чувствительную пленку, можно получить двухмерное изображение тени рентгенконтрастных структур тела. Эта техника хорошо работает для костей черепа, но не для мозга. Мозг является сложным трехмерным объемным органом с минимальными различиями рентгенконтрастности его тканей, поэтому из обычного двумерного рентгеновского снимка можно получить очень мало информации о нем.

Весьма искусное решение, названное *компьютерной томографией* (*КТ*), было изобретено Годфри Хансфилдом и Аланом Кормаком, которые получили за свое изобретение Нобелевскую премию в 1979 г. Целью КТ является получение изображений срезов мозга. (Слово *томография* происходит от греческого слова “резать, разрез”.) Для этого источник рентгеновских лучей вращается вокруг головы в плоскости желаемого среза. На другой стороне головы, напротив источника излучения, расположены электронные сенсоры, чувствительные к рентгеновскому излучению. Информация об относительной рентгенконтрастности, получаемая с разных углов, поступает в компьютер, который выполняет математическую обработку данных. Итоговым результатом является цифровая реконструкция положения и количества рентгенконтрастного материала в плоскости среза. Сканы КТ впервые позволили неинвазивно изучить общие характеристики серого и белого вещества и положение желудочков в живом мозге.

Хотя КТ все еще используется достаточно широко, она постепенно уступает место новому методу, называемому *магнитно-резонансной томографией* (*МРТ*). Преимуществами метода МРТ является то, что он позволяет получать гораздо более подробные изображения мозга, не требует рентгеновского облучения и позволяет выполнять срезы в любой желаемой плоскости. МРТ использует информацию о том, как атомы водорода в мозге реагируют на колебания сильного магнитного поля (врезка 7.2). Электромагнитные сигналы, испускаемые атомами, фиксируются сетью сенсоров вокруг головы, а затем передаются на мощный компьютер, который выстраивает карту мозга. Информация из сканов МРТ может использоваться для создания чрезвычайно подробной картины всего мозга.

Другое использование МРТ, называемое *диффузионно-тензорной томографией* (*ДТТ*), позволяет визуализировать крупные пучки аксонов мозга. Сравнивая положение атомов водорода в молекулах воды через равные промежутки времени, можно измерить диффузию воды. Вода скорее

диффундирует вдоль мембран аксонов, чем сквозь них, и это различие используется для определения аксонных пучков, соединяющих различные зоны мозга (рис. 7.9).

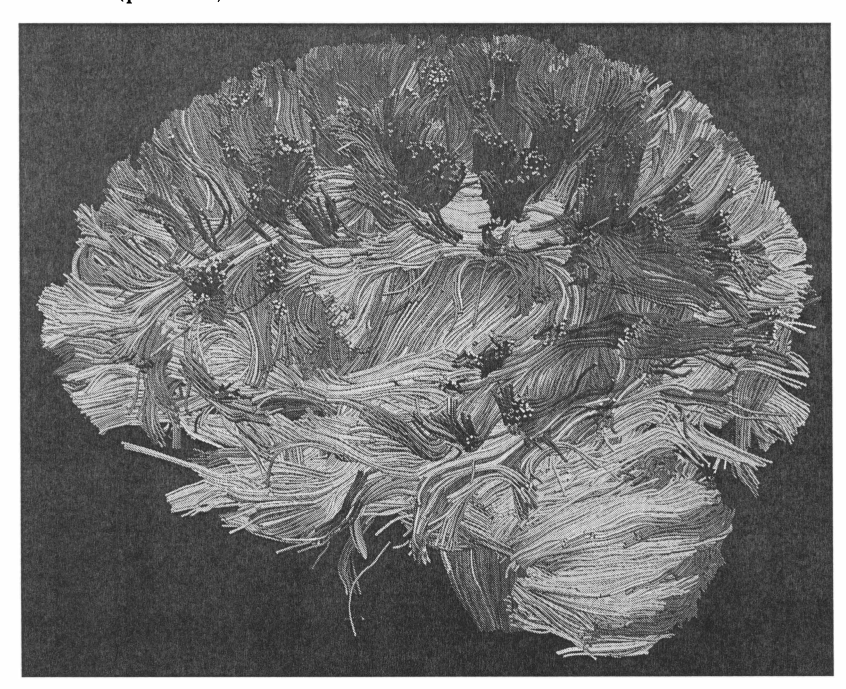


***Рис. 7.9.* Диффузионно-тензорная визуализация человеческого мозга.** Показана компьютерная реконструкция пучков аксонов живого человеческого мозга в боковой проекции. Передний конец — слева. Пучки аксонов были псевдоокрашены в зависимости от направления диффузии воды. (Изображение предоставил Dr. Satrajit Ghosh, Massachusetts Institute of Technology)

Функциональная визуализация мозга

КТ и МРТ чрезвычайно ценны для определения структурных изменений в живом мозге, таких как опухоли или отек мозга после черепно-мозговой травмы. Тем не менее большинство процессов в здоровом или больном мозге имеют электрическую и химическую природу и не видны при простом изучении анатомии мозга. Кажется невероятным, но даже эти секреты начинают нам открываться с использованием новейших методик визуализации.



Врезка 7.2. На переднем крае науки

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (*МРТ*) — это методика, позволяющая определять количество конкретных атомов в конкретных точках тела. Она стала важным инструментом нейроученых, потому что позволяет неинвазивно получать подробные изображения нервной системы, в частности головного мозга.

В самой распространенной форме МРТ вычисляются атомы водорода, например в воде и в жировой ткани мозга. Важным физическим фактом является то, что при помещении атома водорода в сильное магнитное поле его ядро, состоящее из одного протона, может пребывать в одном из двух состояний: высокоэнергетическом или низкоэнергетическом. Из-за того, что в мозге огромное количество атомов водорода, в каждом из состояний пребывает большое их количество.

Главным в МРТ является заставить протоны переходить из одного состояния в другое. Энергия к протонам прилагается путем пропускания электромагнитных волн (т.е. радиоволн) через голову, расположенную между двумя большими магнитами. Когда радиосигнал настроен на нужную частоту, протоны в низкоэнергетическом состоянии поглощают энергию сигнала и переходят в высокоэнергетическое состояние. Частота, с которой протоны поглощают энергию сигнала, называется резонансной частотой (отсюда название метода). Когда радиосигнал прерывается, некоторые протоны возвращаются в низкоэнергетическое состояние, одновременно с этим излучая свой собственный радиосигнал определенной частоты. Этот сигнал фиксируется приемником. Чем сильнее этот сигнал, тем больше атомов водорода лежит между полюсами магнита.

Воспользовавшись вышеописанной процедурой, мы просто измеряем общее количество атомов водорода в голове. Однако мы можем измерять количество атомов водорода в узком промежутке пространства, используя преимущества того факта, что частота, с которой протоны высвобождают энергию, пропорциональна величине магнитного поля. В аппаратах МРТ, используемых в больницах, величина магнитного поля различна у разных магнитов. Это создает пространственное кодирование радиоволн, испускаемых протонами: высокоэнергетический сигнал исходит от атомов водорода возле сильного магнита, а низкоэнергетический сигнал исходит от атомов водорода возле более слабого магнита.

Последним этапом процесса МРТ является направление градиента магнита под различными углами по отношению к голове и измерение количества водорода. Для выполнения всех измерений для стандартного сканирования мозга требуется около 15 минут. Затем сложная компьютерная программа использует все данные измерений и создает единое изображение в виде рисунка, на котором показано распределение атомов водорода в голове.

На рис. А показано изображение мозга живого человека в боковой проекции. На рис. Б показано другое изображение МРТ, срез через ткань мозга. Обратите внимание, как четко различается белое и серое вещество. Такая дифференциация позволяет увидеть влияние демиелинизирующих заболеваний на белое вещество мозга. На МРТ также видны поражения мозга при опухолях и воспалении, потому что при этих состояниях обычно повышается количество воды в межклеточном пространстве.

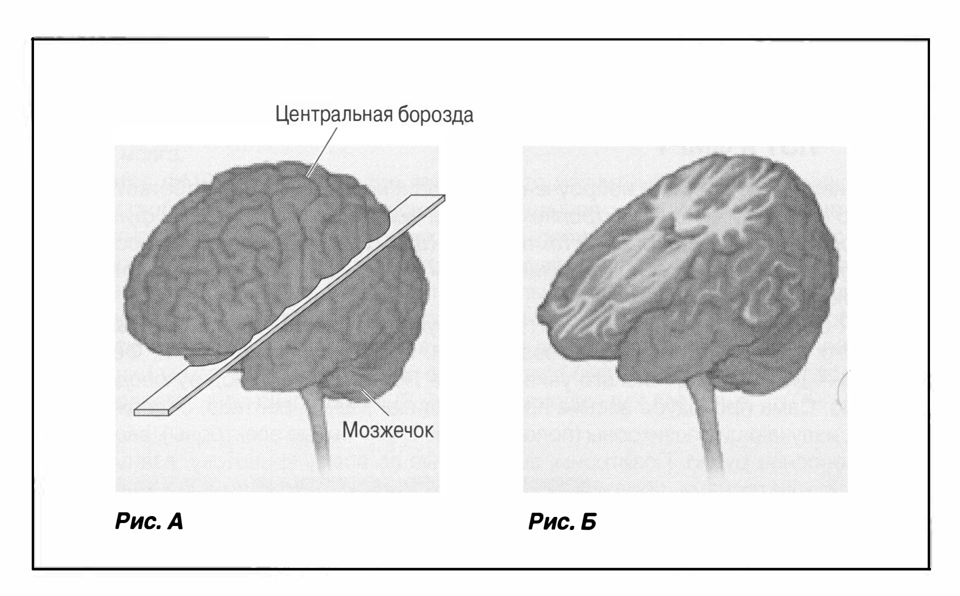
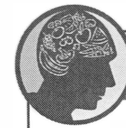


Рис. А ***Рис. Б***

Сейчас широко используются две техники функциональной визуализации головного мозга: *позитронно-эмиссионная томография* (*ПЭТ*) и *функциональная магнитно-резонансная томография* (*фМРТ*). Хотя их технические подробности и различаются, оба метода определяют изменения регионарного кровотока и метаболизма мозга (врезка 7.3). Сам принцип прост. Активные нейроны требуют больше глюкозы и кислорода. Кровеносная система мозга реагирует на активность нейронов, направляя больше крови в активные зоны мозга. Таким образом, определяя изменения кровотока, ПЭТ и фМРТ определяют зоны мозга, наиболее активные при тех или иных условиях.

Прорыв в техниках визуализации дал нейроученым экстраординарную возможность заглянуть в живой, мыслящий мозг. Тем не менее понятно, что самые изощренные техники визуализации мозга бесполезны, если не знать, что с их помощью искать. Теперь давайте рассмотрим подробнее, как устроен мозг.



Врезка 7.3. На переднем крае науки

ПЭТ и фМРТ

До недавнего времени нейроученые не могли посмотреть, как работает мозг. Однако с изобретением *позитронно-эмиссионной томографии* (*ПЭТ*) и *функциональной магнитно-резонансной томографии* (*фМРТ*) появилась возможность наблюдать и измерять изменения активности мозга, связанной с планированием и выполнением тех или иных задач.

ПЭТ была изобретена в 1970-х гг. двумя группами физиков, одна — из Вашингтонского университета, под руководством М. М. Тер-Погосяна и М. Е. Фелпса, вторая — из Калифорнийского университета Лос-Анджелеса под руководством Ц. Х. Чо. Сама процедура весьма проста. Радиоактивный раствор, содержащий атомы, излучающие позитроны (положительно заряженные электроны), вводится в кровеносное русло. Позитроны, выделяемые по всему кровотоку, взаимодействуют с электронами, образуя фотоны электромагнитного излучения. Расположение атомов, излучающих позитроны, фиксируется датчиками, улавливающими фотоны. Одна из областей использования ПЭТ является измерение метаболической активности мозга. В технике, разработанной Луисом Соколовым и его коллегами из Национального института психического здоровья, позитрон-излучающие изотопы фтора или кислорода присоединяются к 2-дезоксиглюкозе (2-ДГ). Радиоактивная 2-ДГ вводится в кровоток и направляется к мозгу. Метаболически активные нейроны, использующие в норме глюкозу, захватывают также 2-ДГ. 2-ДГ фосфорилируется ферментами в нейроне, и эта модификация не дает 2-ДГ выйти из нейрона. Таким образом, радиоактивная 2-ДГ накапливается в нейроне, а количество выделяемых позитронов указывает на уровень метаболической активности нейронов.

При стандартном применении ПЭТ голова пациента помещается в аппарат, окруженный датчиками (рис. А). С помощью компьютерных алгоритмов фиксируются все фотоны (в результате излучения позитронов), достигающие датчиков. Эта информация позволяет вычислить активность различных популяций нейронов в разных зонах мозга. Сопоставление этих измерений создает изображение карты активности мозга. Исследователь наблюдает за активностью мозга, в то время как исследуемый выполняет задачи, например двигает пальцем или читает вслух. Разные задачи активизируют разные зоны мозга. Для получения картины активности, вызываемой определенной поведенческой или умственной задачей, применяют техники вычитания. Даже при отсутствии любой стимуляции ПЭТ-изображение фиксирует большое количество активности мозга. Чтобы создать изображение активности мозга, вызванной определенной задачей, такой как просмотр фотографий, эту фоновую активность необходимо вычесть (рис. Б).

Хотя ПЭТ и оказалась ценной техникой визуализации, она имеет некоторые ограничения. Из-за того, что пространственное разрешение метода составляет 5–10 мм^3, на изображениях показывается активность множества тысяч клеток. Кроме того, для создания одиночного скана ПЭТ требуется от одной до нескольких минут. Это, а также беспокойство о радиоактивном облучении, ограничивает количество сканов, которые можно снять у одного человека за разумный

промежуток времени. Поэтому очень важным оказались работы С. Огава из Лабораторий Белла, которые показали, что МРТ-техники могут использоваться для локального определения изменений уровня кислорода, возникающих при активности мозга.

Метод фМРТ основан на том явлении, что магнитный резонанс молекул оксигемоглобина (форма гемоглобина, насыщенная кислородом) отличается от магнитного резонанса молекул дезоксигемоглобина (гемоглобина, не несущего кислород). Более активные зоны мозга получают больше крови, и эта кровь отдает ему свой кислород. Метод функциональной МРТ выявляет зоны повышенной активности нейронов путем определения соотношения оксигемоглобина к дезоксигемоглобину. Он считается методом выбора для функциональной визуализации мозга, потому что сканы выполняются быстро (50 мс), имеют хорошее пространственное разрешение (3 мм^3) и безвредны для здоровья.

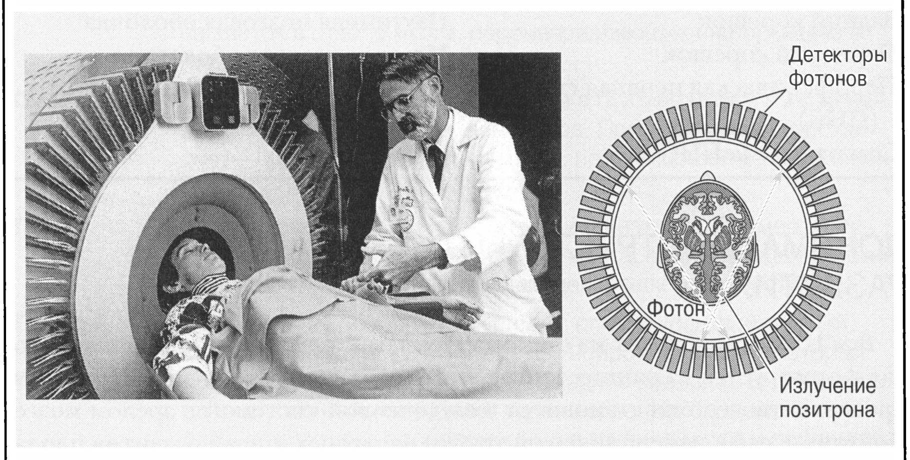


Рис. А. Процедура ПЭТ. (*Источник:* Posner and Raichle, 1994, p. 61)

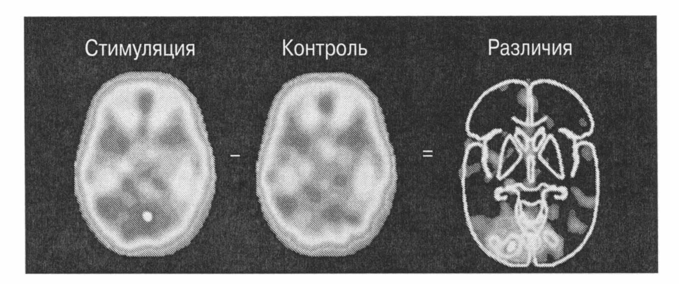


Рис. Б. Скан ПЭТ. (*Источник:* Posner and Raichle, 1994, p. 65)

Задания для самоконтроля

Сделайте перерыв и проверьте, правильно ли вы усвоили значения следующих терминов.

Центральная нервная система (ЦНС)
Мозг
Спинной мозг
Полушария мозга
Мозжечок
Ствол мозга
Спинномозговой нерв
Задний корешок
Передний корешок
Периферическая нервная система (ПНС)
Соматическая ПНС
Спинномозговой ганглий
Висцеральная ПНС
Автономная нервная система (АНС)
Афферентный
Эфферентный
Черепной нерв
Мозговые оболочки
Твердая мозговая оболочка
Паутинная мозговая оболочка
Мягкая мозговая оболочка
Спинномозговая жидкость (СМЖ)
Желудочковая система

ПОНИМАНИЕ СТРУКТУРЫ ЦНС И ЭТАПОВ ЕЕ РАЗВИТИЯ

Вся ЦНС происходит из стенок трубки, заполненной жидкостью, которая формируется на ранних этапах эмбрионального развития. Внутреннее пространство трубки становится желудочковой системой в зрелом мозге. Поэтому, изучая изменения этой трубки на разных этапах развития плода, мы можем понять, как устроен мозг и как взаимодействуют различные его части. В этом разделе мы рассмотрим развитие мозга, чтобы лучше понять структурную организацию мозга.

Разбирая эту главу, вы встретите множество названий, которыми анатомы называют группы связанных нейронов или аксонов. В табл. 7.1 и 7.2 показаны некоторые распространенные названия, описывающие группы нейронов и аксонов. Перед тем как продолжить чтение, ознакомьтесь с этими терминами.

Сама по себе наука анатомия может показаться сухой и скучной. Но она оживает, когда вы начинаете понимать функции разных структур. В этой главе вас ждет краткий обзор структурно-функциональных взаимосвязей. Это даст вам общее понятие об индивидуальной и совокупной роли различных частей ЦНС в функциях мозга.

Таблица 7.1. Группы нейронов

Название	*Описание и пример*
Серое вещество	Собирательный термин для обозначения совокупностей тел нейронов в ЦНС. При вскрытии живого мозга видно, что нейроны имеют сероватый цвет
Кора	Любая совокупность нейронов, образующих тонкий лист, обычно на поверхности мозга. Название происходит от лат. *cortex*. Пример: *кора мозга* — слой нейронов, расположенных непосредственно под поверхностью мозга
Ядро	Четко различимая масса нейронов, обычно расположенная в глубине мозга (не путать с ядром клетки). Название происходит от лат. *nucleus*. Пример: *латеральное коленчатое ядро* — группа клеток в стволе мозга, перенаправляющих информацию от глаза к коре мозга
Субстанция	Группа взаимосвязанных нейронов в глубине мозга, но с менее различимыми контурами, чем у ядра. Пример: *черная субстанция* — группа клеток ствола мозга, принимающая участие в контроле произвольных движений
Пятно	Маленькая группа клеток с четкими контурами. Пример: *голубое пятно* — группа клеток ствола мозга, принимающая участие в контроле бодрствования и поведенческой активности
Ганглий	Собрание нейронов ПНС. Пример: *спинномозговой ганглий*, содержащий тела чувствительных нейронов, аксоны которых проникают в спинной мозг через задние корешки. В ЦНС лишь одна группа нейронов имеет такое название: *базальные ганглии* — структуры, расположенные в глубине мозга и принимающие участие в контроле движений

Таблица 7.2. Группы аксонов

Название	*Описание и пример*
Нерв	Пучок аксонов ПНС. Лишь одна совокупность аксонов ЦНС называется нервом — *зрительный нерв*
Белое вещество	Общий термин для описания аксонов ЦНС. При разрезе живого мозга видно, что аксоны имеют беловатый цвет
Тракт	Группа аксонов ЦНС с единым местом начала и окончания. Пример: *кортикоспинальный тракт*, который начинается в коре мозга и заканчивается в спинном мозге

Окончание табл. 7.2

Название	***Описание и пример***
Пучок	Группа нейронов, проходящих вместе, но необязательно имеющих общее место начала и окончания. Пример: *медиальный переднемозговой пучок*, который соединяет нейроны, разбросанные по большому мозгу и стволу мозга
Капсула	Группа аксонов, соединяющих большой мозг со стволом мозга. Пример: *внутренняя капсула*, соединяющая кору мозга со стволом мозга
Комиссура (спайка)	Любая совокупность нейронов, соединяющих одну сторону мозга с другой
Лемниск	Тракт, проходящий через мозг в виде ленты. Пример: *медиальный лемниск*, который несет тактильную информацию от спинного мозга через ствол мозга

Формирование нервной трубки

В самом начале эмбрион представляет собой плоский диск из трех слоев клеток, называемых эндодермой, мезодермой и эктодермой. В конечном счете *эндодерма* дает начало выстилке многих внутренних органов. Из *мезодермы* происходят мышцы и кости скелета. Вся нервная система и кожа происходят из *эктодермы*.

Мы же сосредоточимся на изменениях той части эктодермы, из которой происходит нервная система, — *нервной пластинки*. На ранней стадии (у человека — примерно через 17 дней после зачатия) мозг представлен лишь плоским слоем клеток (рис. 7.10, *а*). Следующим интересным событием является образование на нервной пластинке щели, которая проходит в рострально-каудальном направлении и называется *нервным желобком* (рис. 7.10, *б*). Стенки желобка называются *нервными валиками*, они в дальнейшем движутся навстречу друг другу и в конечном итоге сливаются дорсально, образуя нервную трубку (рис. 7.10, *в*). *Вся центральная нервная система развивается из стенок нервной трубки.* После слияния нервных валиков часть нервной эктодермы отделяется и располагается по бокам от нервной трубки. Эта ткань называется **нервным гребнем** (рис. 7.10, *г*). *Все нейроны периферической нервной системы происходят от нервных гребней.*

Нервный гребень развивается очень близко от подлежащей мезодермы, которая на этой стадии развития образует выступающие бугорки по бокам от нервной трубки, называемые *сомитами*. Из этих сомитов в дальнейшем развиваются 33 отдельных позвонка позвоночного столба и связанные с

ним скелетные мышцы. Поэтому нервы, иннервирующие эти мышцы, называются *соматическими* двигательными нервами.

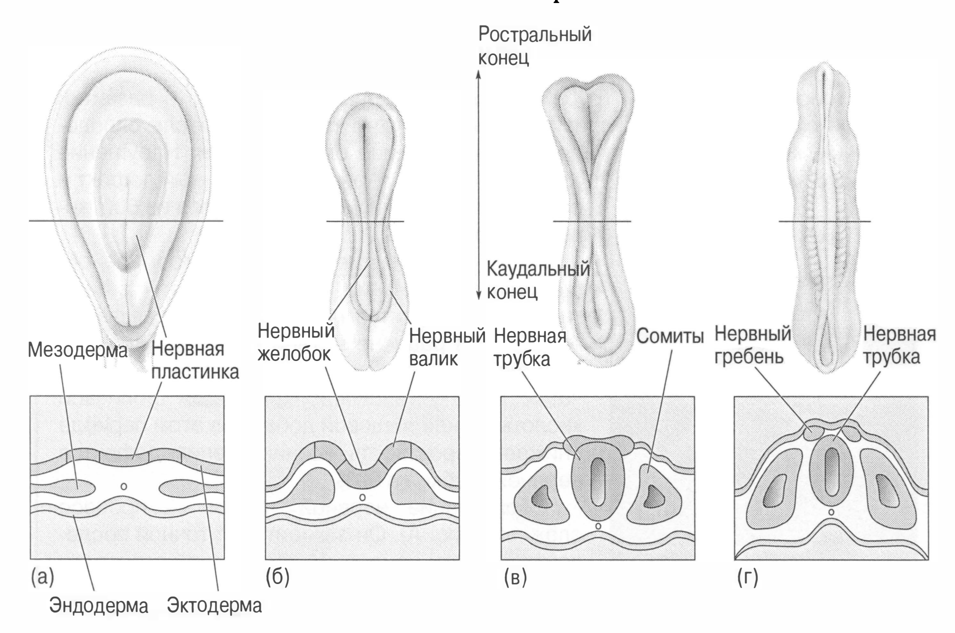
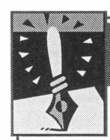


Рис. 7.10. **Формирование нервной трубки и нервного гребня.** На этих схематических изображениях показаны ранние стадии развития нервной системы эмбриона. Вверху показан дорсальный вид эмбриона, а внизу показан его поперечный разрез. (**а**) Простейшая ЦНС эмбриона формируется в виде плоского листа эктодермы. (**б**) Первым важным этапом развития нервной системы является формирование нервного желобка. (**в**) Стенки желобка, называемые нервными валиками, сближаются и сливаются, образуя нервную трубку. (**г**) Небольшие кусочки нервной эктодермы отщепляются от трубки, когда та смыкается, и образуют нервный гребень, из которого развивается ПНС. Сомиты — это мезодерма, из которой в дальнейшем формируется основная часть скелетной системы и мышцы

Процесс, в ходе которого нервная пластинка становится нервной трубкой, называется **нейруляцией**. Нейруляция у человека происходит на самой ранней стадии развития – на 22 день после оплодотворения. Распространенным врожденным дефектом является нарушение закрытия или неполное закрытие нервной трубки. К счастью, недавние исследования показали, что в большинстве случаев дефектов закрытия нервной трубки можно избежать, обеспечив матери полноценное питание в этом периоде (врезка 7.4).



Врезка 7.4. **Это интересно**

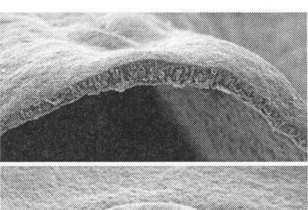
Питание и нервная трубка

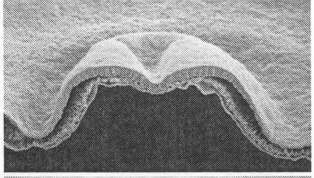
Формирование нервной трубки — критически важное событие в развитии нервной системы — происходит рано, всего спустя три недели после оплодотворения, когда мать может еще не знать о своей беременности. Нарушение должного закрытия нервной трубки — распространенный врожденный дефект и встречается приблизительно у одного из 500 живых новорожденных.

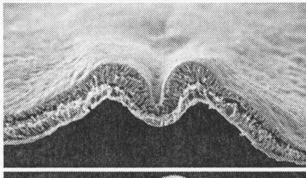
Недавнее открытие, имеющее огромное общественное значение, состоит в том, что многие случаи дефектов нервной трубки связаны с нехваткой в рационе матери *фолиевой кислоты* (или *фолата*) в течение первых недель после зачатия. Было установлено, что прием фолиевой кислоты в виде пищевой добавки в этом периоде снижает вероятность возникновения дефектов нервной трубки на 90%.

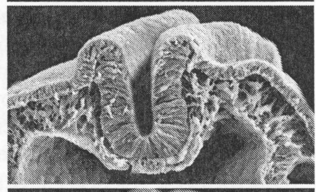
Образование нервной трубки — процесс сложный (рис. А). Он зависит и от точной последовательности изменений трехмерной структуры клеток особи, и от изменений адгезии клеток друг к другу. Время нейруляции также должно четко координироваться с одновременными изменениями кожной эктодермы и мезодермы. На молекулярном уровне успешность нейруляции зависит от специфической последовательности экспрессии генов, которая контролируется, в частности, положением и локальным химическим окружением клетки. Неудивительно, что этот процесс весьма чувствителен к химическим веществам (или к их дефициту) в материнской крови.

Слияние нервных валиков с образованием нервной трубки происходит сначала посередине, а затем спереди и сзади (рис. Б). Нарушение переднего закрытия нервной трубки называется *анэнцефалией*. Это состояние характеризуется дегенерацией переднего мозга и черепа и всегда летально. Нарушение заднего закрытия нервной трубки приводит к состоянию, называемому *расщеплением позвоночника (spina bifida)*. В самых тяжелых случаях расщепление позвоночника характеризуется нарушением формирования задних отделов спинного мозга из нервной трубки. В менее тяжелых случаях расщепление позвоночника характеризуется дефектами мозговых оболочек и









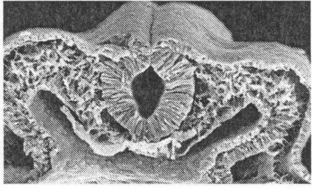


Рис. А. Сканирующая электронная микрофотография нейруляции. (*Источник:* Smith and Schoenwolf, 1997)

дужек позвонков над задними отделами спинного мозга. Расщепление позвоночника хоть и не смертельное состояние, но требует всестороннего и дорогостоящего медицинского ухода.

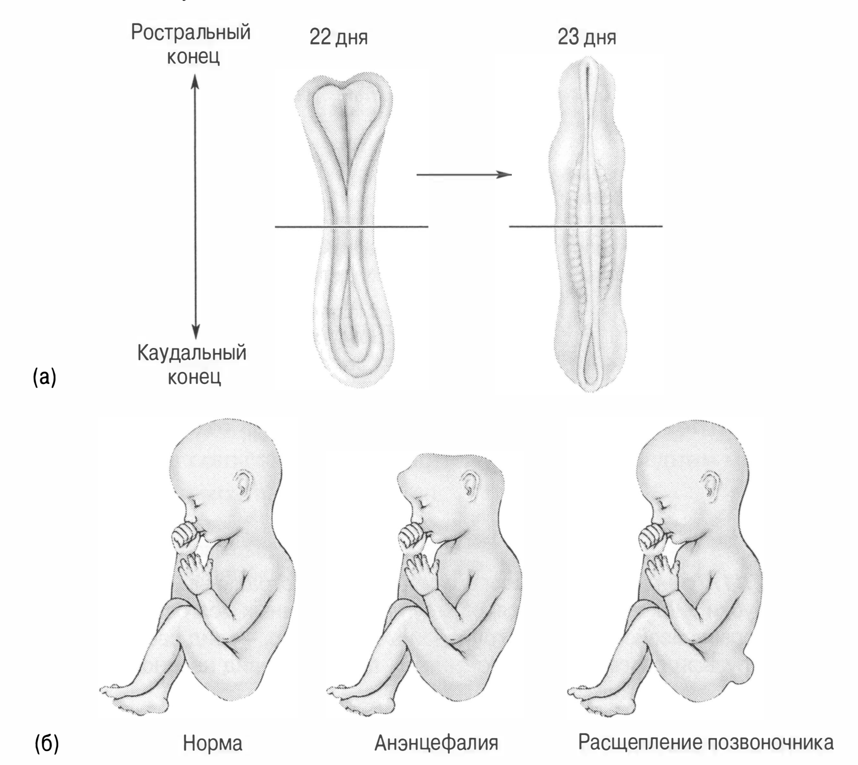


Рис. Б. (а) Закрытие нервной трубки. (б) Дефекты нервной трубки

Фолиевая кислота крайне важна во многих метаболических цепях организма, включая синтез ДНК, который в естественных условиях происходит в основном во время деления клеток на этапе развития. Хотя нам еще точно неизвестно, почему дефицит фолиевой кислоты повышает вероятность возникновения дефектов нервной трубки, но вы уже представляете, как она влияет на весь процесс нейруляции в целом. Название кислоты происходит от латинского слова, означающего "лист". Причина такого названия в том, что впервые фолиевая кислота была выделена из листьев шпината. Помимо зеленых овощей, хорошими источниками фолиевой кислоты в рационе являются печень, дрожжи, яйца, бобовые и апельсины. Сейчас многие злаковые завтраки искусственно обогащаются фолиевой кислотой. Несмотря на это, употребление фолиевой кислоты среднестатистическим американцем составляет лишь половину дозы, рекомендованной для предотвращения аномалий развития (0,4 мг/день). Центр контроля заболеваний США рекомендует женщинам употреблять поливитамины, содержащие 0,4 мг фолиевой кислоты до планирования беременности.

Три первичных мозговых пузыря

Процесс в развитии организма, когда его структуры усложняются и начинают специализироваться по функциям, называется **дифференциацией**. Первым этапом дифференциации мозга является развитие на ростральном конце нервной трубки трех утолщений, называемых первичными пузырями (рис. 7.11). *Головной мозг полностью происходит из трех первичных пузырей нервной трубки.*

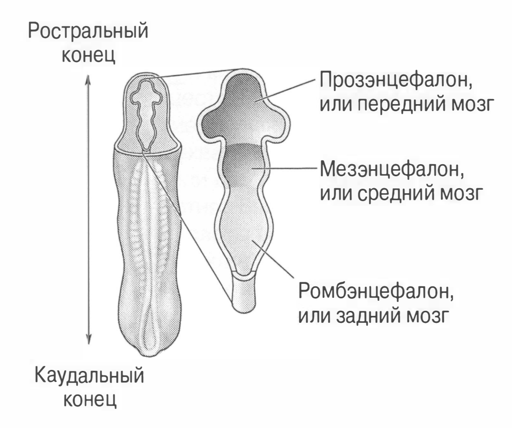


***Рис. 7.11.* Три первичных мозговых пузыря.** Ростральный конец нервной трубки дифференцируется, образуя три первичных мозговых пузыря, из которых развивается весь головной мозг. На рис. — вид сверху; мозговые пузыри рассечены горизонтально, показывая вид нервной трубки изнутри

Самый ростральный пузырь называется *прозэнцефалоном*. На греческом *pro* значит "перед", а *encephalon* – "мозг". Поэтому прозэнцефалон называют также **передним мозгом**. За передним мозгом расположен другой пузырь, называемый *мезэнцефалоном*, или **средним мозгом**. Еще каудальнее расположен *ромбэнцефалон*, или **задний мозг**. Задний мозг соединяется с остальной нервной трубкой, из которой происходит спинной мозг.

Дифференциация переднего мозга

Самые важные изменения происходят в переднем мозге, где по обе стороны от прозэнцефалона отходят два вторичных мозговых пузыря. К вторичным пузырям относятся *зрительные пузыри* и *конечномозговые пузыри*. Центральная структура, остающаяся после ответвления вторичных пузырей, называется **диэнцефалоном**, или промежуточным мозгом (рис. 7.12). Таким образом, на этой стадии передний мозг состоит из двух зрительных пузырей, двух конечномозговых пузырей и промежуточного мозга.

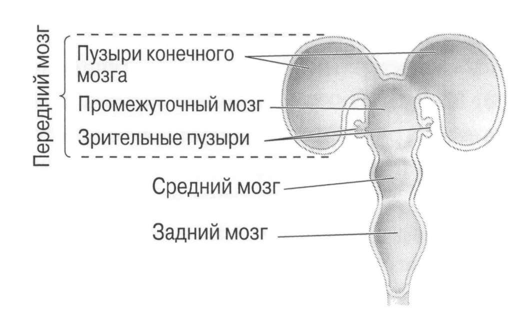


***Рис. 7.12.* Вторичные мозговые пузыри переднего мозга.** Передний мозг дифференцируется на парные конечномозговые и зрительные пузыри и промежуточный мозг. Из зрительных пузырей развиваются глаза

Зрительные пузыри растут и углубляются, превращаясь в зрительные стебли и зрительные чашечки, которые в конечном итоге станут *зрительными нервами* и *сетчатками* у развившегося организма (рис. 7.13). Необходимо понимать, что сетчатка на задней стенке глаза и зрительный нерв, соединяющий аксоны сетчатки с промежуточным и средним мозгом, являются элементами мозга, а не ПНС.

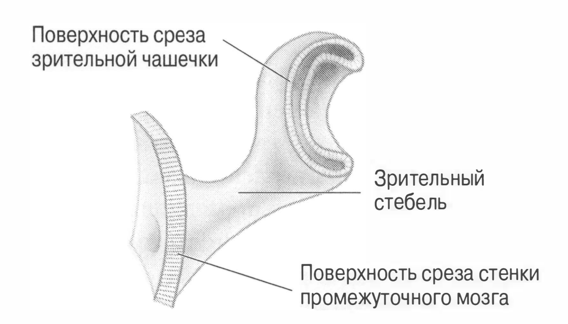


***Рис. 7.13.* Начальный этап развития глазного яблока.** Зрительный пузырь дифференцируется на зрительный стебель и зрительную чашечку. Стебель становится зрительным нервом, а чашечка — сетчаткой

Дифференциация конечного и промежуточного мозга

Конечномозговые пузыри вместе образуют **телецефалон**, или конечный мозг, состоящий из двух полушарий. Далее конечный мозг продолжает развиваться в четырех направлениях. (1) Конечномозговые пузыри разрастаются назад, охватывая сверху и по бокам промежуточный мозг (рис. 7.14, *а*). (2) Другая пара вторичных пузырьков отходит от

вентральной поверхности полушарий мозга, давая начало **обонятельным луковицам** и прочим структурам, принимающим участие в чувстве обоняния (рис. 7.14, *б*). (3) Клетки стенок конечного мозга делятся и дифференцируются на различные структуры. (4) Развиваются системы белого вещества, несущие аксоны к нейронам конечного мозга и от них.

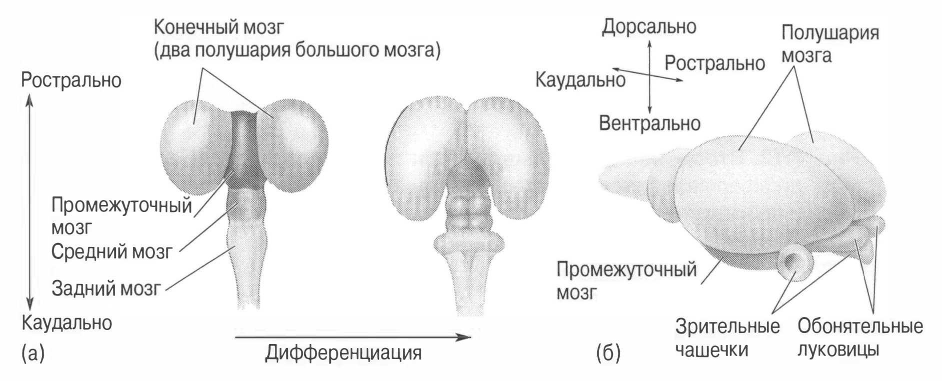


***Рис. 7.14.* Дифференциация конечного мозга.** (**а**) По мере развития полушария мозга увеличиваются назад и в стороны, окутывая промежуточный мозг. (**б**) По одной обонятельной луковице отходит от вентральной поверхности каждого конечномозгового пузыря

На рис. 7.15 показан коронарный (венечный) срез примитивного мозга млекопитающих. Видно, как дифференцируются и взаимодействуют различные части конечного и промежуточного мозга. Обратите внимание, что два полушария конечного мозга расположены сверху и по бокам от промежуточного мозга и что вентрально-медиальные поверхности полушарий сливаются с латеральными поверхностями промежуточного мозга (рис. 7.15, *а*).

Полые пространства в полушариях мозга, заполненные жидкостью, называются **боковыми желудочками**, а полость промежуточного мозга называется **третьим желудочком** (рис. 7.15, *б*). Парные боковые желудочки являются ключевыми ориентирами в мозге взрослых: если вы видите на срезе мозга парные полости, заполненные жидкостью, знайте, что их окружает ткань конечного мозга. Длинный щелевидный третий желудочек также является надежным ориентиром для определения промежуточного мозга.

Обратите внимание, что стенки конечномозговых пузырей выглядят раздутыми, в связи с пролиферацией нейронов (рис. 7.15). Эти нейроны образуют два различных типа серого вещества конечного мозга, **кору мозга** и **основание конечного мозга**. Подобным образом на две структуры дифференцируется и промежуточный мозг: **таламус** и **гипоталамус**

(рис. 7.15, *в*). В глубине переднего мозга расположился таламус, получивший свое название от греческого слова “внутренняя камера”.

От нейронов развивающегося переднего мозга отходят аксоны, связывающие их с другими отделами нервной системы. Эти аксоны объединяются, образуя три основные системы белого вещества: корковое белое вещество, мозолистое тело и внутренняя капсула (рис. 7.15, *г*). **Корковое белое вещество** содержит аксоны, следующие к нейронам коры мозга и от них. **Мозолистое тело** является продолжением белого вещества коры и служит аксонным мостом, соединяющим нейроны коры двух полушарий мозга. Белое вещество коры также является продолжением **внутренней капсулы**, которая соединяет нейроны коры мозга со стволом мозга, в частности с таламусом.

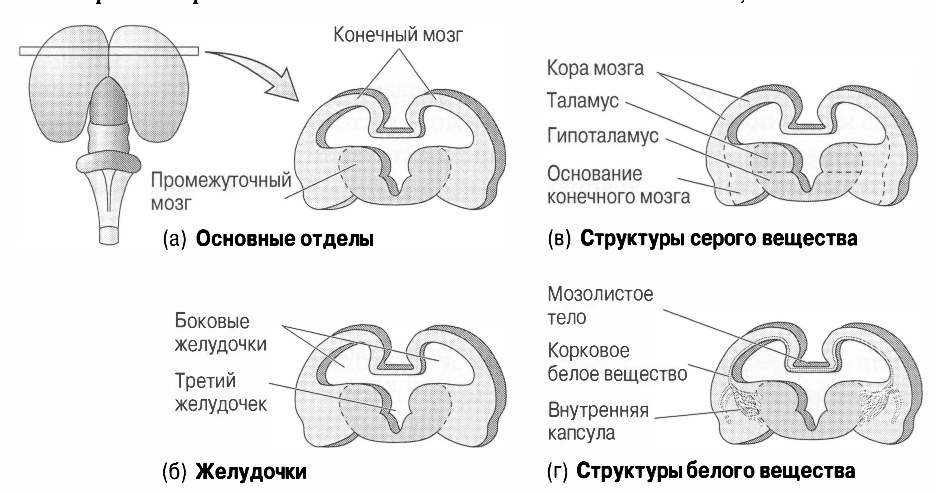


Рис. 7.15. **Структурные характеристики переднего мозга.** (**а**) Коронарное сечение через примитивный передний мозг, видны два основных отдела: конечный мозг и промежуточный мозг. (**б**) Желудочки переднего мозга. (**в**) Серое вещество переднего мозга. (**г**) Структуры белого вещества переднего мозга

Соотношение “структура-функция” в переднем мозге

Передний мозг является областью восприятия, сознания, мышления и целенаправленных действий. Все это возможно благодаря обширным взаимосвязям между чувствительными и двигательными нейронами ствола мозга и спинного мозга.

Пожалуй, важнейшей структурой переднего мозга является кора мозга. Как мы узнаем позже, кора является структурой, достигшей максимального развития на этапе эволюции человека. Нейроны коры принимают чувствительную информацию, формируют восприятие окружающего мира и руководят осознанными движениями.

Нейроны обонятельной луковицы принимают информацию от клеток, чувствительных к химическим веществам (запахам) в полости носа, и передают информацию каудально в определенные части коры мозга для дальнейшего анализа. Информация от глаз, ушей и кожи также поступает в кору мозга для анализа. Тем не менее все чувствительные пути, обслуживающие зрение, слух и соматическую чувствительность, проходят через таламус на своем пути к коре мозга. Поэтому таламус часто называют вратами коры мозга (рис. 7.16).

Аксоны нейронов таламуса проходят в составе внутренней капсулы. Как правило, аксоны каждой внутренней капсулы несут в кору информацию о противоположной стороне тела. Таким образом, если вы наступите на канцелярскую кнопку *правой* ногой, информация об этом направится *левым* таламусом по аксонам *левой* внутренней капсулы в кору *левого* полушария мозга. Но откуда правая нога знает, что делает левая? Для этого налажена связь между полушариями по аксонам мозолистого тела.

Аксоны нейронов коры также проходят через внутреннюю капсулу к стволу мозга. Некоторые корковые аксоны следуют напрямую к спинному мозгу, образуя кортикоспинальный тракт — один из важнейших путей, по которому мозг управляет целенаправленными движениями. Другой путь проходит, переключаясь в нейронах базальных ганглиев — скоплений клеток в основании конечного мозга. Термин *базальный* используется для описания структур, расположенных в глубине мозга, а базальные ганглии как раз и расположены в толще большого мозга. Функции базальных ганглиев пока слабо изучены, но точно известно, что повреждение этих структур приводит к потере способности выполнять осознанные движения. Также в основании конечного мозга присутствуют другие структуры, влияющие на прочие функции мозга, например *миндалина* — структура, которой приписывают участие в возникновении страха и эмоций.

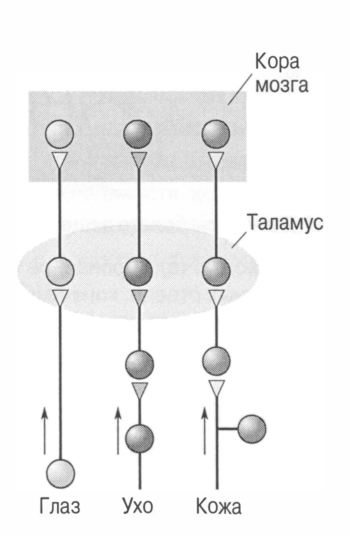


Рис. 7.16. **Таламус: врата коры мозга.** Чувствительные пути от глаз, ушей и кожи переключаются в таламусе перед тем, как завершиться в коре мозга. Стрелки указывают направление передачи информации

Задания для самоконтроля

Ниже представлены структуры, происходящие из переднего мозга. Убедитесь, что вы правильно понимаете значения всех перечисленных терминов.

Первичный пузырь	**Вторичный пузырь**	**Структуры зрелого мозга**
Передний мозг (прозэнцефалон)	Зрительный пузырь	Сетчатка Зрительный нерв
	Таламус (промежуточный мозг)	Дорсальный таламус Гипоталамус Третий желудочек
	Конечный мозг	Обонятельная луковица Кора мозга Основание конечного мозга Мозолистое тело Белое вещество коры Внутренняя капсула

Несмотря на то что гипоталамус расположен ниже таламуса, функционально он более тесно связан с определенными структурами конечного мозга, такими как миндалина. Гипоталамус выполняет многие примитивные функции, поэтому он не особо изменился за время эволюции млекопитающих. Но "примитивные" не значит неважные или неинтересные. Гипоталамус контролирует висцеральную (автономную) нервную систему, которая регулирует телесные функции в зависимости от потребностей организма. Например, когда вы попадаете в опасную ситуацию, гипоталамус дает внутренним органам команду запустить реакцию "бей или беги". Помимо прочих эффектов, команды гипоталамуса к АНС приводят к учащению сердцебиения, повышению кровотока в мышцах для побега и даже к поднятию волосков конечностей. И наоборот, когда вы лежите после плотного воскресного завтрака, гипоталамус благодаря сигналам из АНС получает информацию, что мозг хорошо снабжается, и это, в свою очередь, приведет к усилению перистальтики (перемещению материала по пищеварительному тракту) и перенаправлению крови к пищеварительной системе. Гипоталамус также играет ключевую роль в мотивации животных к поиску еды, воды и партнеров для спаривания. Помимо своих связей с АНС, гипоталамус также управляет реакциями организма

благодаря взаимосвязям с шишковидной железой, расположенной под промежуточным мозгом. Эта железа связывается с многими органами тела путем выделения в кровь гормонов.

Дифференциация среднего мозга

В отличие от конечного мозга, на последующих этапах развития средний мозг дифференцируется относительно слабо (рис. 7.17). Задняя поверхность мезэнцефального пузыря становится структурой, называемой **крышей**. Дно среднего мозга становится **покрышкой**. Полость с СМЖ между ними сужается в узкий канал, называемый **водопроводом мозга**. Водопровод в ростральном направлении соединяется с третьим желудочком промежуточного мозга. Водопровод мозга является хорошим ориентиром среднего мозга благодаря узкому и круглому просвету на поперечных срезах.

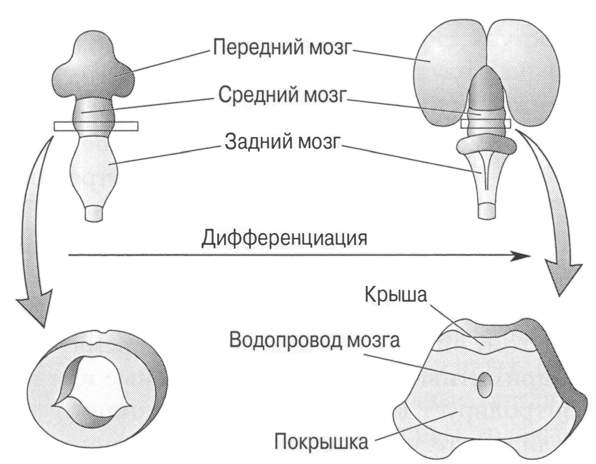


***Рис. 7.17.* Дифференциация среднего мозга.** Средний мозг дифференцируется на крышу и покрышку. Полость, заполненная СМЖ, в центре среднего мозга называется водопроводом мозга (размер изображений не соответствует реальному)

Соотношение "структура-функция" в среднем мозге

Такая, казалось бы, простая структура, как средний мозг, обладает весьма разнообразными функциями. Помимо того, что через средний мозг проходят пути от спинного мозга к переднему и обратно, в нем также расположены нейроны, принимающие участие в сенсорных системах, в контроле движений и еще в нескольких других функциях.

Средний мозг содержит аксоны, нисходящие от коры мозга к стволу мозга и спинному мозгу. Например, кортикоспинальный тракт по пути от коры мозга к спинному мозгу проходит через средний мозг. Повреждение этого тракта на одной стороне приводит к потере сознательного контроля движений противоположной стороной тела.

Крыша разделяется на две структуры: верхние холмики и нижние холмики. *Верхние холмики* принимают входную информацию прямиком от глаз, из-за чего их еще называют *зрительной крышей*. Одной из функций зрительной крыши является управление движениями глаз, которое осуществляется за счет синаптических связей с нейронами, иннервирующими глазодвигательные мышцы. Некоторые аксоны, следующие к мышцам глаза, объединяются в пучки, формируя тем самым III и IV черепные нервы.

Нижние холмики также принимают сенсорную информацию, но уже от ушей, а не от глаз. Нижние холмики служат важной станцией переключения слуховой информации на пути к таламусу.

Покрышка является одной из самых разноцветных зон мозга, потому что в ней одновременно расположено и черное вещество, и красное ядро. Эти две группы клеток участвуют в контроле осознанных движений. Другие группы клеток, разбросанных по среднему мозгу, имеют аксоны, связанные практически со всей ЦНС, и их функцией является участие в регуляции сознания, настроения, удовольствия и боли.

Дифференциация заднего мозга

Задний мозг дифференцируется на три важнейшие структуры: **мозжечок**, **мост** и **продолговатый мозг**. Мозжечок и мост развиваются из ростральной половины заднего мозга, а продолговатый мозг — из его каудальной половины. Полость со спинномозговой жидкостью здесь становится **четвертым желудочком**, который является продолжением водопровода среднего мозга.

На стадии трех пузырей ростральная часть заднего мозга в поперечном сечении выглядит как простая трубка. В течение следующих нескольких недель ткань по дорсально-латеральной поверхности трубки, называемая *ромбической губой*, разрастается в дорсальном и медиальном направлении, пока не срастается с губой противоположной стороны. Полученный в результате этого лоскут мозговой ткани становится в дальнейшем мозжечком. Вентральная стенка трубки дифференцируется и утолщается, образуя мост (рис. 7.18).

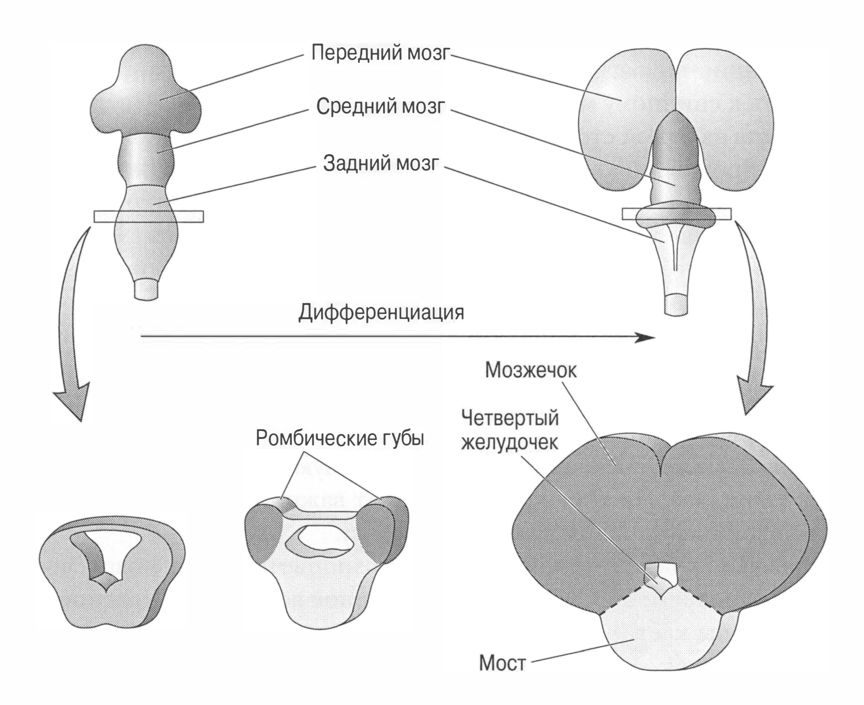


Рис. 7.18. **Дифференциация ростральной половины заднего мозга.** Ростральная часть заднего мозга дифференцируется на мост и мозжечок. Мозжечок образуется в результате роста и слияния ромбических губ. Полость в заднем мозге, заполненная СМЖ, представлена четвертым желудочком (размер изображений не соответствует реальному)

Менее заметные изменения наблюдаются при дифференциации каудальной половины заднего мозга в продолговатый мозг. Вентральная и латеральные стенки этой области утолщаются, оставаясь покрытыми сверху лишь тонким слоем эпендимальных клеток не-неврального происхождения (рис. 7.19). По вентральной поверхности продолговатого мозга с обеих его сторон проходит важная система белого вещества. На поперечном срезе эти пучки аксонов имеют форму, близкую к треугольной, что объясняет их название — *пирамиды продолговатого мозга.*

Соотношение "структура-функция" в заднем мозге

Подобно среднему мозгу, задний мозг служит важным проводящим путем информации от переднего мозга в спинной мозг и обратно. Кроме того, нейроны заднего мозга участвуют в обработке чувствительной информации, контроле произвольных движений и регуляции активности автономной нервной системы.

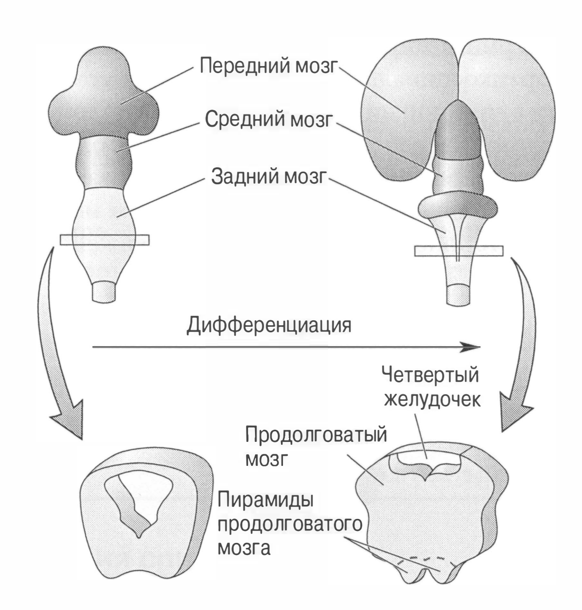


***Рис. 7.19.* Дифференциация каудальной половины заднего мозга.** Каудальная часть заднего мозга дифференцируется в продолговатый мозг. Пирамиды продолговатого мозга — это пучки аксонов, проходящие в каудальном направлении к спинному мозгу. Полость в заднем мозге, заполненная СМЖ, представлена четвертым желудочком (размер изображений не соответствует реальному)

Мозжечок является важным центром контроля движений. Он принимает огромные массивы входящей информации (входов) по аксонам из спинного мозга и моста. Входы от спинного мозга дает информацию о положении тела в пространстве. Входы от моста передают информацию от коры головного мозга, определяя цели предполагаемых движений. Мозжечок сравнивает эту информацию и вычисляет последствия мышечных сокращений, требуемых для достижения цели движения. Повреждение мозжечка приводит к некоординированным и неточным движениям.

Среди нисходящих аксонов, проходящих через средний мозг, более 90% – а это свыше 20 миллионов аксонов у людей – имеют синапсы с нейронами моста. Клетки моста перенаправляют эту информацию к мозжечку на противоположной стороне. Таким образом, мост служит своеобразным огромным коммутатором, соединяющим кору мозга с мозжечком. Чтобы вместить все эти схемы, мост заметно выдается из вентральной поверхности заднего мозга.

Аксоны, которые не заканчиваются в мосту, проходят каудальнее и попадают в пирамиды продолговатого мозга. Основная часть этих аксонов начинается в коре головного мозга и является частью кортикоспинального

тракта. Поэтому термин "пирамидный тракт" часто используется в качестве синонима кортикоспинального тракта. Возле места перехода из продолговатого мозга в спинной пирамидные тракты каждой стороны переходят на противоположную сторону. Переход аксонов с одной стороны мозга на другую называется *перекрестом*, а конкретно этот называется *перекрестом пирамид*. Это пересечение аксонов в продолговатом мозге объясняет, почему кора на одной стороне мозга контролирует движения противоположной стороны тела (рис. 7.20).

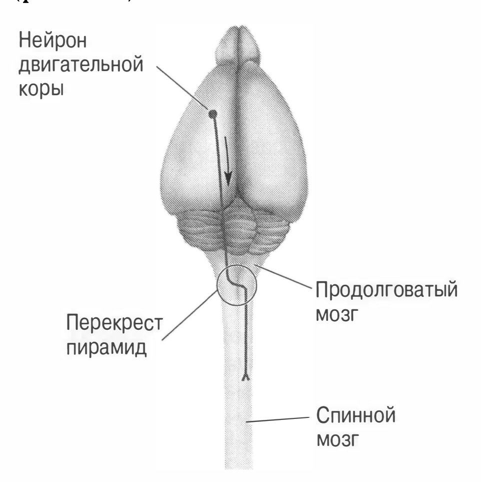


Рис. 7.20. **Перекрест пирамид.** На уровне продолговатого мозга кортикоспинальный тракт переходит с одной стороны на другую

Помимо систем белого вещества, проходящих через продолговатый мозг, в нем содержатся нейроны, принимающие участие в разнообразных чувствительных и двигательных функциях. Например, аксоны слуховых нервов несут слуховую информацию от ушей до ядра улитки продолговатого мозга. Аксоны клеток ядра улитки направляются к различным структурам, в том числе к крыше среднего мозга (нижние холмики, речь о которых шла выше). Повреждение ядер улитки вызывает глухоту.

К прочим чувствительным функциям продолговатого мозга относятся осязание и вкус. Продолговатый мозг содержит нейроны, переводящие соматическую чувствительную информацию из спинного мозга в таламус. Разрушение этих клеток приводит к анестезии (потере чувствительности). Другие нейроны перенаправляют информацию от языка к таламусу. А к двигательным нейронам продолговатого мозга относятся клетки, контролирующие мышцы языка посредством XII пары черепных нервов. (Так что в следующий раз, перед тем как показать кому-то язык, подумайте о своем продолговатом мозге!)

Задания для самоконтроля

Ниже представлены структуры, происходящие из среднего и заднего мозга. Убедитесь, что вы правильно понимаете значения всех перечисленных терминов.

Первичный пузырь	**Структуры зрелого мозга**
Средний мозг (мезэнцефалон)	Покрышка Крыша Водопровод мозга
Задний мозг (ромбэнцефалон)	Мозжечок Мост Четвертый желудочек Продолговатый мозг

Дифференциация спинного мозга

Как показано на рис 7.21, трансформация каудальной нервной трубки в спинной мозг прямо сравнима с дифференциацией мозга. По мере разрастания тканей стенок просвет трубки сужается, образуя узкий **центральный канал** спинного мозга, заполненный СМЖ.

На поперечном срезе серое вещество спинного мозга (место расположения нейронов) имеет форму бабочки. Верхняя часть крыльев бабочки представлена **задними рогами**, а нижняя часть — **передними рогами**. Серое вещество между задними и передними рогами называется *промежуточной зоной*. Остальная часть спинного мозга представлена белым веществом, которое состоит из столбов аксонов, проходящих вверх и вниз по спинному мозгу. Поэтому пучки аксонов, проходящие по задней поверхности спинного мозга, называются *задними столбами*, аксоны по бокам от серого вещества спинного мозга называются *боковыми столбами*, а аксоны, проходящие по передней поверхности спинного мозга, называются *передними столбами*.

Соотношение "структура-функция" в спинном мозге

Как правило, клетки задних рогов принимают чувствительную информацию по волокнам задних корешков, аксоны нейронов передних рогов выходят в составе передних корешков и иннервируют мышцы, а промежуточная зона представлена вставочными нейронами, которые формируют двигательные выходящие сигналы в ответ на полученные импульсы от чувствительных нейронов и из мозга.

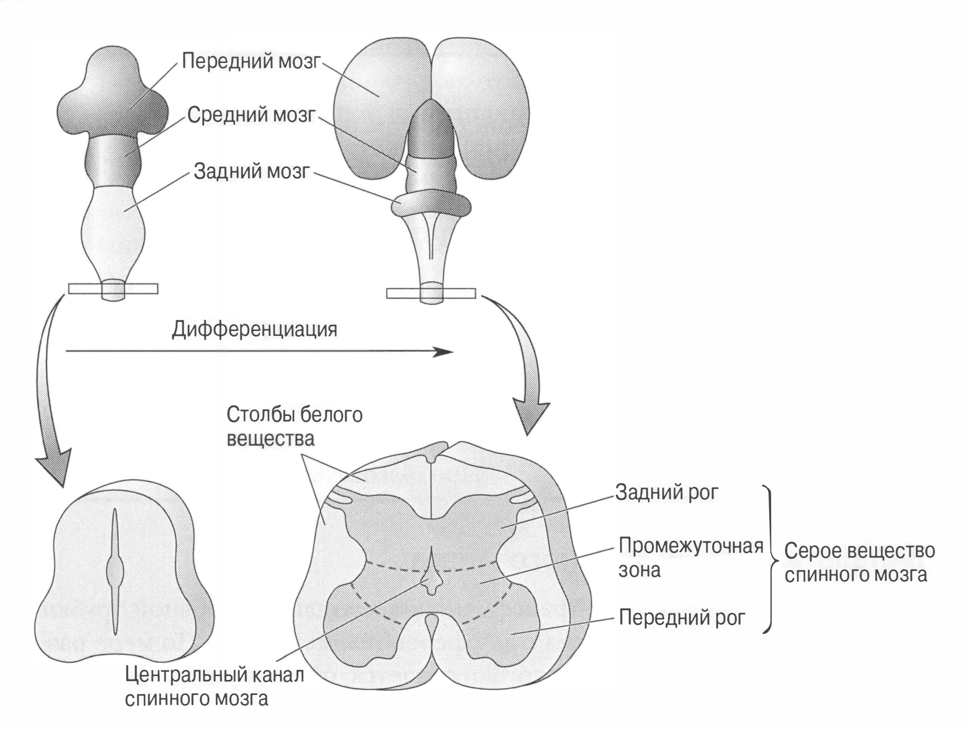


Рис. 7.21. **Дифференциация спинного мозга.** Центральная часть спинного мозга в виде бабочки представлена серым веществом, которое делится на передние и задние рога и промежуточную зону. Серое вещество окружают столбы из белого вещества, проходящие в рострально-каудальном направлении по спинному мозгу. В самом центре расположен центральный канал, заполненный СМЖ (размер изображений не соответствует реальному)

Крупные задние столбы содержат аксоны, несущие информацию о соматической чувствительности по спинному мозгу вверх к коре мозга. Они похожи на сверхбыстрый автобан, который ускоряет информацию от ипсилатеральной половины тела к ядрам продолговатого мозга. Аксоны постсинаптических нейронов продолговатого мозга перебрасываются на противоположную сторону и поднимаются к таламусу на противоположной стороне. Этот перекрест аксонов в продолговатом мозге объясняет, почему прикосновение к левой половине тела воспринимается правой половиной мозга.

Боковые столбы спинного мозга содержат аксоны нисходящих кортикоспинальных трактов, которые также перекрещиваются на уровне продолговатого мозга. Эти аксоны иннервируют нейроны промежуточной зоны и передних рогов, а также интегрируют сигналы, управляющие произвольными движениями.

Существует по крайней мере полдюжины трактов, проходящих в каждой половине спинного мозга. Большинство из них однонаправленны и несут информацию либо к мозгу, либо от него. Именно поэтому спинной мозг является главным проводником информации от кожи, суставов и мышц к головному мозгу и наоборот. И все же спинной мозг является чем-то большим. Нейроны серого вещества спинного мозга первыми начинают анализировать чувствительную информацию, играют критическую роль в координации движений и управляют простыми рефлексами (такими как отдергивание конечности в ответ на болевой раздражитель).

Соберем все воедино

Мы уже рассмотрели развитие различных частей ЦНС: конечного мозга, промежуточного мозга, среднего мозга, заднего мозга и спинного мозга. Теперь давайте объединим все эти детали и создадим цельную центральную нервную систему.

На рис. 7.22 в схематическом виде показан базовый план устройства ЦНС всех млекопитающих, в том числе людей. Парные полушария конечного мозга окружают боковые желудочки. Дорсальнее боковых желудочков на поверхности полушарий расположена кора мозга. Вентральнее и латеральнее боковых желудочков расположено основание конечного мозга. Боковые желудочки впадают в третий желудочек промежуточного мозга. Этот желудочек окружен таламусом и гипоталамусом. Третий желудочек переходит в водопровод мозга. Позади водопровода расположена крыша среднего мозга. Спереди от водопровода расположена покрышка среднего мозга. Водопровод мозга впадает в четвертый желудочек, расположенный в центре заднего мозга. Позади четвертого желудочка расположен мозжечок. Спереди от него расположен мост и продолговатый мозг.

Таблица 7.3. Желудочковая система мозга

Компонент	***Связанные структуры мозга***
Боковые желудочки	Кора мозга Основание конечного мозга
Третий желудочек	Таламус Гипоталамус
Водопровод мозга	Крыша Покрышка среднего мозга
Четвертый желудочек	Мозжечок Мост Продолговатый мозг

Теперь вы понимаете, что разобраться в строении мозга вовсе не сложно, если понять, какие элементы желудочковой системы находятся поблизости (табл. 7.3). Даже в сложном человеческом мозге желудочковая система является ключом к пониманию структуры мозга.

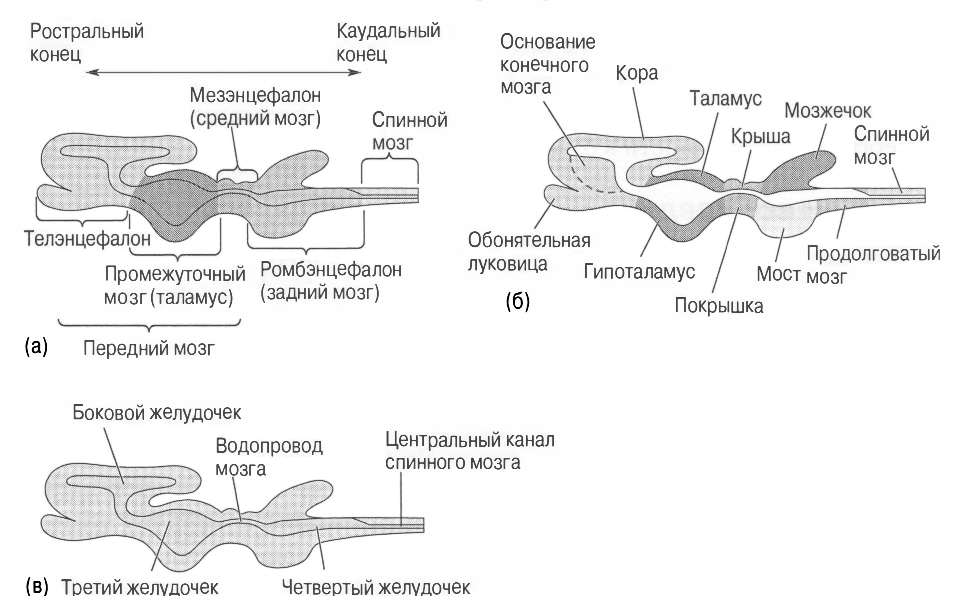


Рис. 7.22. **"Корпорация МОЗГ".** (**а**) Базовый план мозга млекопитающих, отмечены основные подотделы. (**б**) Основные структуры каждого отдела мозга. Обратите внимание, что конечный мозг содержит два полушария, хотя показано лишь одно из них. (**в**) Желудочковая система

Особенности человеческого мозга

Вот мы и ознакомились с базовым планом ЦНС, свойственным всем млекопитающим. На рис. 7.23 показано сравнение мозга мыши и человека. Вы могли сразу заметить, что у них очень много общего, но есть и различия.

Рассмотрим сначала, что у них общего. При взгляде сверху на оба мозга видны парные полушария конечного мозга (рис. 7.23, *а*). На срединном сагиттальном разрезе мозгов виден конечный мозг, который протянулся рострально от промежуточного мозга (рис. 7.23, *б*). Промежуточный мозг окружает третий желудочек, средний мозг окружает водопровод мозга, а мозжечок, мост и продолговатый мозг окружают четвертый желудочек. Обратите внимание, как мост выпирает под мозжечком и какая сложная структура у мозжечка.

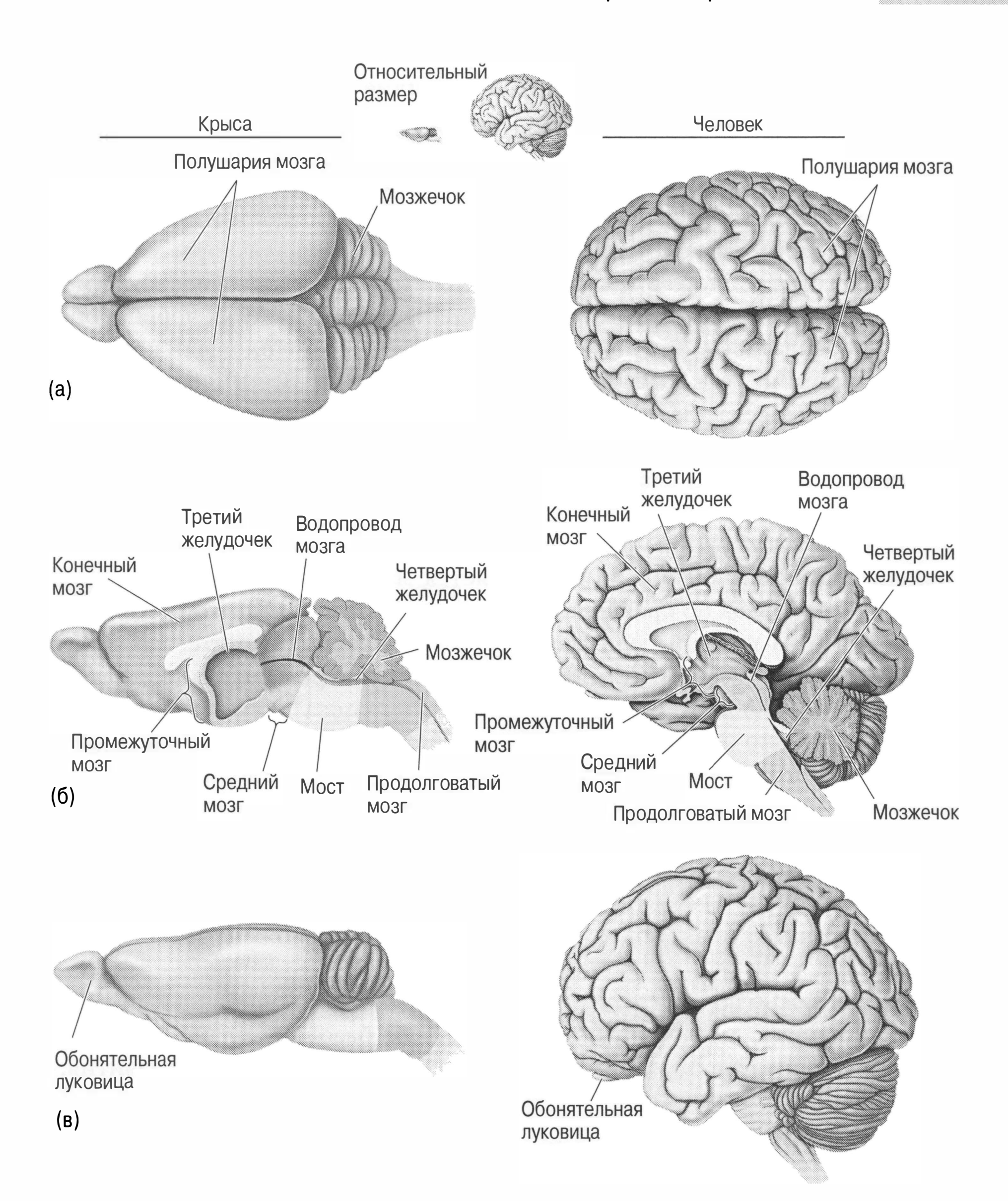


Рис. 7.23. **Сравнение мозга крысы и мозга человека.** (**а**) Вид сверху. (**б**) Срединный сагиттальный вид. (**в**) Вид сбоку. (Изображения сделаны без соблюдения масштаба)

Теперь же рассмотрим некоторые структурные различия между мозгом крысы и человека. Одно значительное отличие показано на рис. 7.23, *а*: множество извилин на поверхности человеческого мозга. Впадины на поверхности мозга называются **бороздами**, а возвышения называются **извилинами**. Запомните: тонкий слой нейронов, расположенных под поверхностью мозга, называется корой мозга. Борозды и извилины являются следствием колоссального расширения площади коры мозга на этапе внутриутробного развития человека. Кора взрослого человека имеет площадь около 1100 $см^2$, и, чтобы поместиться в пределах черепа, она должна извиваться и сморщиваться. Такое увеличение площади коры является одним из "отклонений" человеческого мозга. Клинические и экспериментальные свидетельства указывают на то, что кора мозга является обителью уникального человеческого мышления и сознания. Без коры мозга человек был бы слеп, глух, глуп и неспособен к целенаправленным действиям.

На боковой проекции мозга крысы и человека на рис. 7.23, *в* видны дальнейшие различия. Одним из них является малый размер обонятельной луковицы человека по сравнению с луковицей крысы. С другой стороны, посмотрите на размеры полушарий мозга у человека. Видите, как полушария человеческого мозга изгибаются кзади, вентролатерально, а затем кпереди, напоминая форму бараньего рога. Верхушка "рога" расположена непосредственно под височной костью черепа, поэтому данная часть мозга называется **височной долей** (рис. 7.24). Три остальные доли (названные по костям черепа) также описывают части человеческого мозга. Часть мозга, расположенная под лобной костью, называется **лобной долей**. Глубокая центральная борозда ограничивает сзади лобную долю, сразу за которой под теменной костью расположена **теменная доля**. Еще каудальнее, в самой задней части мозга под затылочной костью расположена **затылочная доля**.

Крайне важно понимать, что, несмотря на диспропорциональный рост большого мозга, мозг человека соответствует базовому плану развития мозга млекопитающих, заложенному на этапе эмбрионального развития. Опять же, ключевыми здесь будут желудочки. И хотя желудочковая система здесь искажена, особенно разрастанием височных долей, соотношение разных частей мозга и желудочков сохраняется (рис. 7.25).

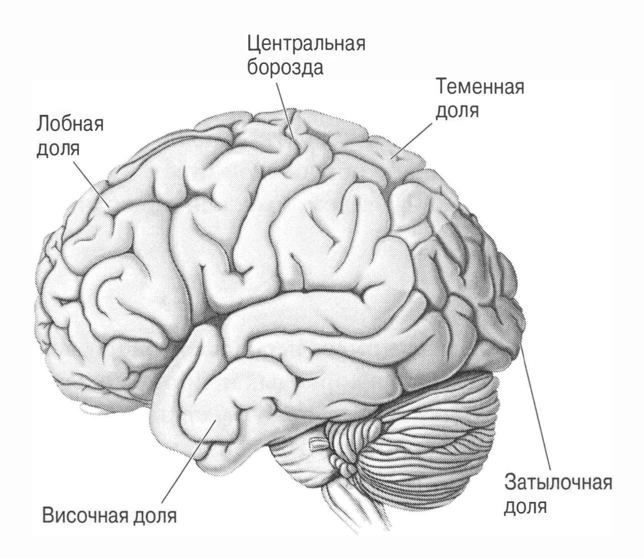


Рис. 7.24. **Доли человеческого мозга**

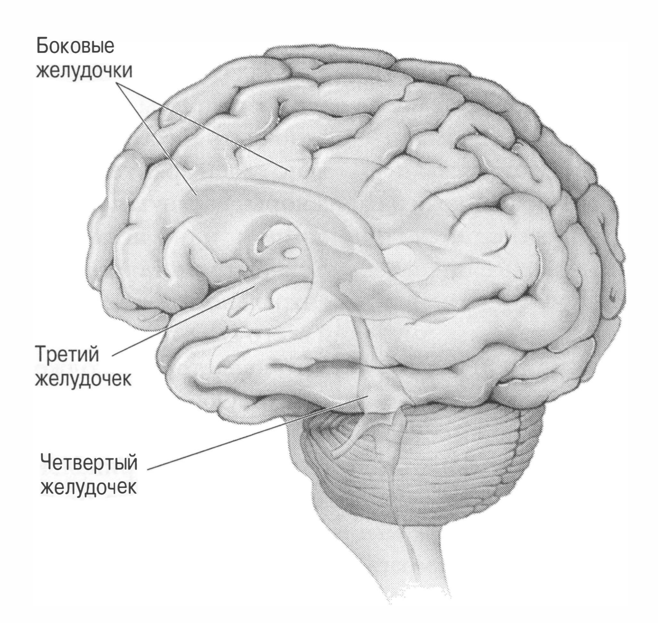


Рис. 7.25. **Желудочковая система человека**. Хотя желудочки и искажены, базовое расположение частей мозга по отношению к желудочкам соответствует изображению на рис. 7.22, в

ПУТЕВОДИТЕЛЬ ПО КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Учитывая важность коры для человеческого мозга, следует уделить ей особое внимание. Как мы еще неоднократно увидим в последующих главах, все системы мозга, управляющие обработкой чувствительности, восприятия, осознанных движений, обучением, мышлением и речью, объединяются в этом важнейшем органе.

Типы коры мозга

Кора мозга всех позвоночных имеет несколько общих свойств, как показано на рис. 7.26. Во-первых, тела корковых нейронов обычно расположены слоями, которые проходят параллельно поверхности мозга. Во-вторых, самый поверхностный слой нейронов отделен от мягкой мозговой оболочки зоной, в которой отсутствуют нейроны; он называется молекулярным слоем, или просто *I слоем*. В-третьих, как минимум один клеточный слой состоит из пирамидальных нейронов, от которых отходят крупные дендриты, так называемые *апикальные дендриты*, простирающиеся вплоть до первого слоя, где они обильно разветвляются. Таким образом, мы можем сказать, что кора мозга имеет характерную цитоархитектуру, которая отличает ее от, например, базальных ядер или таламуса.

На рис. 7.27 показан коронарный срез мозга крысы на уровне конечного мозга, окрашенный по Нисслю. Не нужно быть Кахалем, чтобы заметить, что различные виды коры различаются по своей архитектуре. Медиальнее бокового желудочка расположена зона коры, изогнутая интересным образом. Эта структура называется **гиппокампом**, и он, несмотря на все свои изгибы, содержит лишь один слой клеток. (Термин *гиппокамп* с греческого переводится как “морской конек”.) Вентрально и латерально с гиппокампом связан другой тип коры, имеющий всего два слоя нейронов. Она называется **обонятельной корой**, потому что является продолжением обонятельной луковицы, расположенной спереди. Обонятельная кора отделена от другой, более сложной многослойной коры, с помощью борозды, называемой *ринальной щелью*. Кора по другую сторону от ринальной щели называется **новой корой**, или **неокортексом**. В отличие от гиппокампа и обонятельной коры, *новая кора есть только у млекопитающих*. Так вот, когда мы ранее говорили, что кора мозга сильно увеличилась за время эволюции человека, мы имели в виду, что увеличилась новая кора. Большинство нейроученых (и мы в том числе) под термином *кора* понимают именно новую кору, если не указано обратное.

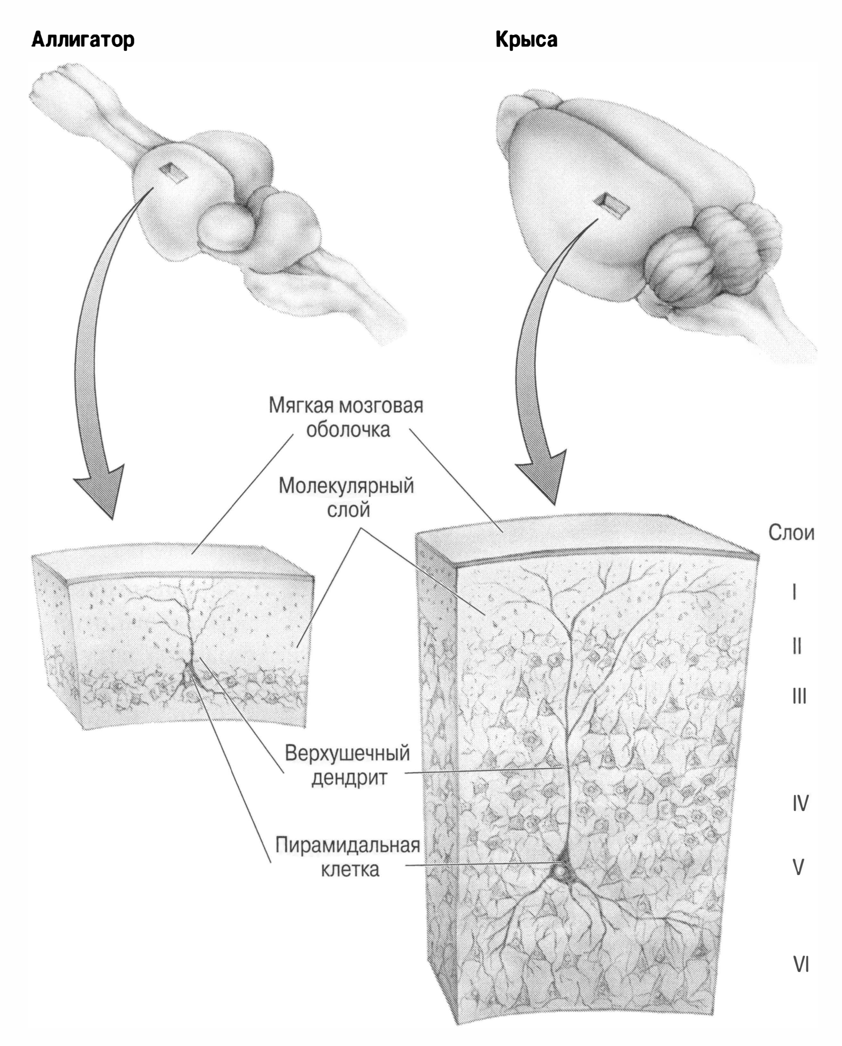


Рис. 7.26. **Общая характеристика коры мозга.** Слева показано строение коры мозга аллигатора, справа — крысы. У обоих видов кора расположена непосредственно под мягкой мозговой оболочкой полушарий, содержит молекулярный слой и имеет в своем составе слои пирамидальных нейронов

Новая кора играет огромную роль в изучении зрения, слуха, соматической чувствительности и контроля произвольных движений, потому давайте рассмотрим ее подробнее.

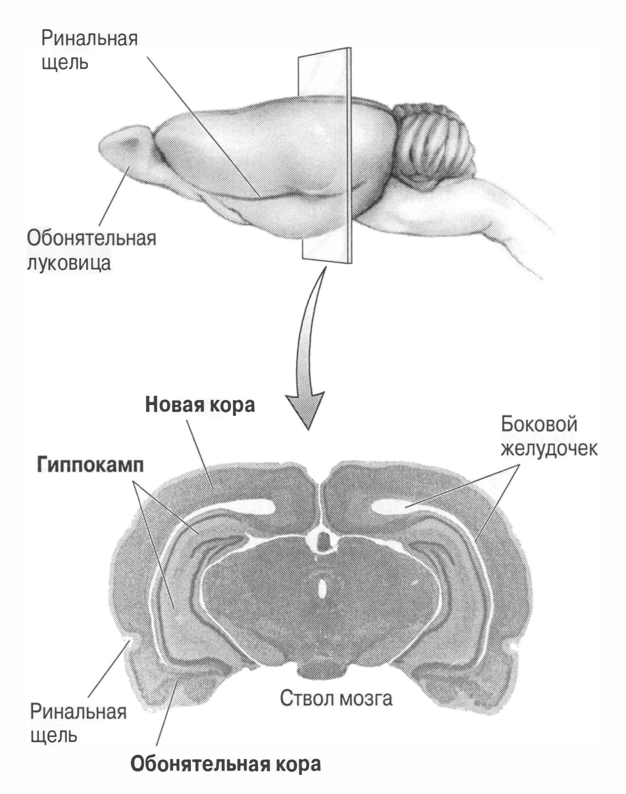


Рис. 7.27. **Три типа коры млекопитающих.** На этом разрезе мозга крысы боковые желудочки с обеих сторон расположены между новой корой и гиппокампом. Желудочки в этом месте трудно заметить, потому что они здесь тонкие и длинные. Ниже конечного мозга расположен ствол мозга. Определите, какой отдел ствола мозга показан на этом рисунке, основываясь на внешнем виде полости в его центре

Зоны новой коры (неокортекса)

Точно так же, как цитоархитектура используется, чтобы отличить кору мозга от базальных ганглиев, а новую кору – от обонятельной коры, она может применяться и для определения новой коры различных зон мозга. Именно это и сделал известный немецкий нейроанатом Корбиниан Бродман в начале XIX века. Он создал **цитоархитектурную карту** новой коры (рис. 7.28). На этой карте каждая зона коры с общей архитектоникой имеет собственный номер. Так, на верхушке затылочной доли расположено поле 17, а непосредственно перед центральной бороздой, на лобной доле, расположено поле 4, и так далее.

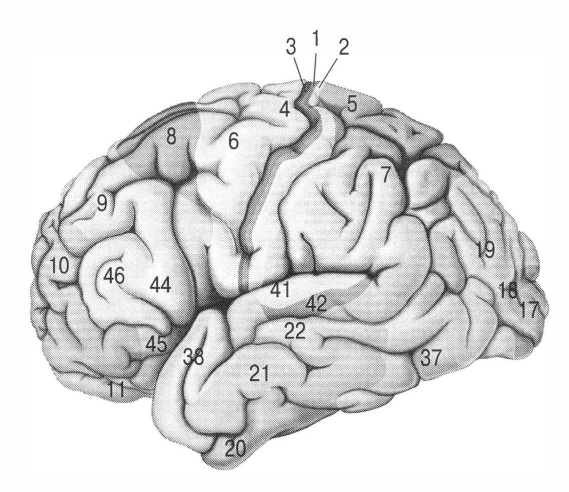


Рис. 7.28. **Цитоархитектурная карта коры человеческого мозга Бродмана**

Бродман выдвинул предположение (которое не смог доказать), что зоны коры, которые выглядят по-разному, должны выполнять разные функции. Сегодня у нас есть доказательства справедливости этого утверждения. Например, мы можем сказать, что поле 17 является зрительной корой, потому что оно принимает сигналы от ядра таламуса, связанного с сетчаткой глаза. И в самом деле, без поля 17 человек ослепнет. Аналогичным образом можно утверждать, что поле 4 является двигательной корой, потому что аксоны нейронов этого поля направляются непосредственно к мотонейронам передних рогов спинного мозга и управляют мышечными сокращениями. Обратите внимание, что разные функции этих двух зон обусловлены разностью их связей.

Эволюция неокортекса и его соотношение “структура-функция”

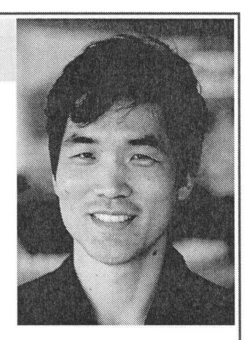
Со времен Бродмана нейроученых мучал вопрос о том, как изменилась кора мозга в ходе эволюции млекопитающих. Мозг — мягкая ткань, поэтому не существует ископаемых источников информации о коре мозга наших далеких предков. Тем не менее пролить свет на данную проблему нам поможет сравнение коры различных ныне живущих видов (см. рис. 7.1). Площадь поверхности коры у разных видов существенно различается. Например, соотношение коры мозга мыши, обезьяны и человека выглядит примерно как 1:100:1000. С другой стороны, толщина новой коры у разных видов млекопитающих практически одинакова и различается по объему не более чем в два раза. Следовательно, можно сделать вывод, что в процессе эволюции изменился объем коры, но не ее базовая структура.

Известный испанский нейроанатом Сантьяго Рамон-и-Кахаль, о котором шла речь в главе 2, в 1899 г. писал: "Хотя между определенными зонами коры и есть существенные различия, они не столь велики, чтобы сделать невозможным сведение структуры коры к единому общему плану". С тех пор многие ученые пытались решить, каков же этот общий план. Как вы узнаете из дальнейших глав, сегодня принято считать, что наименьшей функциональной единицей новой коры является цилиндр нейронов 2 мм в высоту (расстояние от белого вещества до поверхности коры) и 0,5 мм в диаметре. Этот цилиндр, обычно называемый неокортикальной колонкой, содержит приблизительно 10 000 нейронов и 100 миллионов синапсов (около 10 000 синапсов на нейрон). Мы хотим понять детальную диаграмму связей нейронов друг с другом — так называемый **коннектом** новой коры. Это весьма трудная задача, потому что с уверенностью определить синапсы можно лишь под электронным микроскопом, для которого требуются очень тонкие (50 нм) срезы ткани. Чтобы дать общее представление о масштабах этой задачи, рассмотрим проект южноафриканского лауреата Нобелевской премии Сидни Бреннера и его сотрудников, который проводился в лаборатории молекулярной биологии Национального института медицинских исследований в Милл-Хилл, Северный Лондон, Англия. Бреннер был уверен, что для понимания нейронных основ поведения требуется знание диаграмм нейронных связей. И чтобы доказать это, он выбрал простой организм миллиметрового плоского червя *Caenorhabditis elegans* (сокращенно *C. elegans*). Этот червь хоть и был далек от новой коры, но тем не менее предоставлял возможность решить данную проблему, потому что имел всего 302 нейрона и около 7000 синапсов. Несмотря на относительную простоту, для завершения проекта "разум червя", как его назвали сами исследователи, потребовалось более 12 лет. Со времени публикации этой работы в 1986 г. многие преграды стали преодолимыми благодаря развитию технологий, включая автоматические срезы для электронного микроскопа и компьютерную реконструкцию массивов ткани из очень тонких срезов (врезка 7.5). Хотя это пока и недостижимо, технические прорывы вселяют оптимизм, что мечта Кахаля может быть исполнена, причем не только для коры, но и для всего остального мозга.

Бродман предложил расширить новую кору, внедрив новые зоны. Подробное сравнение структуры и функции коры ныне живущих видов с разной эволюционной историей позволило предположить, что первобытный неокортекс нашего общего млекопитающего предка состоял главным образом из трех типов коры. Первый тип состоял в основном из *первичных чувствительных зон*, которые первыми получают сигналы по восходящим



Врезка 7.5. Дорогой открытий



Связь с Коннектомом

автор: Себастиян Сеунг

Мой карьерный путь представляет собой сплошные зигзаги. Когда я готовился к получению степени доктора наук по теоретической физике, мой куратор отправил меня на летнюю практику в Лабораторию Белла, что в Нью-Джерси. В этом известном исследовательском отделе крупной телекоммуникационной компании AT&T совершались нобелевские открытия и плодотворные изобретения, например транзистор. Во время практики я должен был работать над теорией сверхпроводимости. Но я встретил Хайма Сомполински, который как раз приехал из Израиля в академический отпуск. До этого Хайм разработал математические модели взаимодействующих частиц в магнитном поле и сейчас с энтузиазмом продвигался к взаимодействующим нейронам. Меня очень заинтересовала его идея нейронных сетей, поэтому я поехал за ним в Иерусалим на постдокторскую стажировку. Мы применили принципы статистической физики, чтобы понять, когда искусственные нейронные сети, т.е. сети вычислительных единиц, созданных наподобие нейронов, обучаются не постепенно, а моментально, как будто в одно мгновение. В перерывах между бесконечными математическими вычислениями я учился разговаривать на иврите и готовить хумус.

После двух лет в Иерусалиме я вернулся в Лабораторию Белла. В организационном списке все отделы компании имели пятизначный номер. Я состоял в отделе теоретической физики, 11111. Это ведь значит, что мы самые умные, правильно? Но Лаборатория Белла должна были приносить пользу — не нобелевские изобретения, а доход для AT&T — из-за чего некоторые даже шутили: "Чем больше единиц в номере твоего отдела, тем меньше от вас пользы".

Лаборатория Белла была для ученых чем-то вроде научного Диснейленда, где исследователи работали над умопомрачительным количеством разнообразных проектов. Многие оставляли открытыми двери своих кабинетов, чтобы в любой момент к ним можно было заглянуть и задать интересующие вопросы. Экспериментальные физики из отдела биологических вычислений были пионерами использования функциональной МРТ и продвинутой микроскопии для наблюдений за активностью нейронов. В другом конце здания компьютерщики работали над проблемой машинного обучения — процесса, при котором компьютер способен совершенствоваться на основе полученного опыта, а не просто выполнять заложенную программу.

Вскоре я изобрел алгоритмы, позволяющие обучаться искусственным нейронным сетям, и разработал математическую теорию нейронной цепи заднего мозга, которую назвал *интегратором движений глаз*. Я продолжил свою работу и после перехода в Массачусетский технологический институт в качестве ассистента профессора. В 2004 г. я стал профессором. Я должен был радоваться, но вместо этого чувствовал подавленность. Моя теория интегратора движений глаз была интересной и даже правдоподобной, если судить по экспериментальным тестам моего сотрудника Дэвида Тэнка из Принстона. Но другие ученые

предлагали свои теории, и консенсуса в этой области не намечалось. Моя теория предполагала существование обратимых связей между интеграторными нейронами. Хотя даже спустя десять лет изучения я все еще не уверен, связаны ли интеграторные нейроны друг с другом вообще!

Когда я пожаловался Дэвиду, он предложил мне изменить фокус исследований. В 1990-х гг. мы оба работали в Лабораториях Белла с Винфридом Денком, который затем переехал в Институт биомеханических исследований Макса Планка в Гейдельберге. Там он создал гениальное автоматическое устройство, которое могло отображать поверхность блока ткани мозга, а затем срезать тоненький слой ткани и показывать новую поверхность. Постепенно срезая все более глубокие слои блока, устройство создавало трехмерное изображение ткани мозга. Благодаря тому, что устройство Винфрида использовало электронный микроскоп, оно было достаточно чувствительным, чтобы отображать синапсы и все нейроны в блоке ткани. (Вспомните, что Кахаль со своим световым микроскопом и окраской по Гольджи мог выявить лишь небольшое количество нейронов и вовсе не наблюдал синапсы.) В принципе, по такому изображению можно было бы воссоздать схему взаимосвязей в фрагменте ткани мозга, отслеживая разветвления нейронов и расположения синапсов.

Суть была в том, что требовалось анализировать огромное количество данных изображений. Устройство Винфрида потенциально могло создавать петабайты информации с кубического миллиметра ткани, что равноценно миллиарду изображений в вашем фотоальбоме. Ручное воссоздание схемы взаимосвязей заняло бы чрезвычайно много времени. Я начал работать над ускорением анализа изображений с помощью компьютерной автоматизации. В 2006 г. моя лаборатория начала сотрудничество с лабораторией Винфрида над применением к его изображениям метода машинного обучения. Этот метод вычислений существенно повысил скорость и точность трехмерных реконструкций нейронов. Однако этот метод тогда имел еще достаточно ошибок, поэтому не мог полностью заменить человеческий интеллект. В 2008 г. мы начали разработку программного обеспечения, которое позволило бы людям работать вместе с машинами над созданием реконструкции нейронных схем. В конечном итоге это превратилось в проект "любительской науки" под названием *EyeWire*, в котором с 2012 г. было зарегистрировано более 150 тысяч участников из ста стран (`http://blog.eyewire.org/about`). Участники *EyeWire* анализировали изображения, играя в игру, напоминающую трехмерную раскраску. Разукрашивая ее, они восстанавливали ветви нейронов, которые служат "проводкой" мозга (рис. А).

В 2014 г. в журнале *Nature* были опубликованы первые достижения программы *EyeWire*: диаграмма связей нейронной схемы сетчатки. Это открытие предложило новое решение проблемы, над которой нейроученые бились больше 50 лет: как сетчатка определяет подвижные зрительные раздражители? Сейчас ученые выполняют различные тесты, испытывая нашу теорию, и только время покажет, истинна ли она. Но уже точно ясно, что наши вычислительные технологии для реконструкции взаимосвязей ускорили прогресс в понимании работы нейронных схем. Сейчас я нахожусь в Принстонском нейронаучном институте и продолжаю работать над своей мечтой — над расшифровкой коннектома, который представляет собой полную схему связей в нервной системе организма.

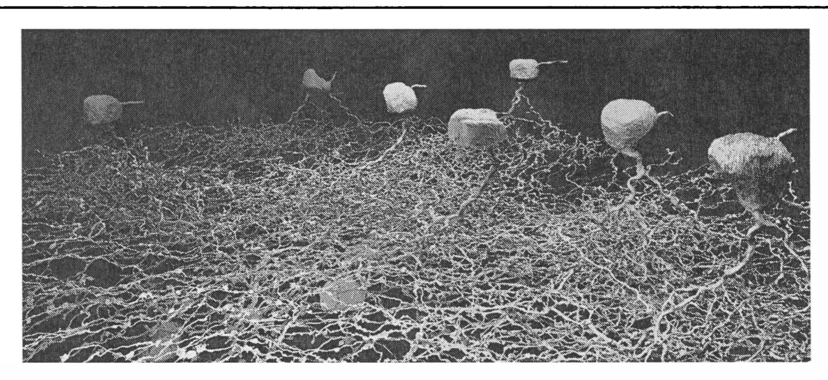


Рис. А. Семь нейронов небольшого участка сетчатки, восстановленные по электронным микрофотографиям. Отростки каждого нейрона окрашены различными цветами. (Изображения предоставили Dr. Sebastian Seung, Princeton University, and Kris Krug, Pop Tech)

чувствительным путям. Например, зона 17 (или V1) служит первичной зрительной корой, потому что она первой принимает входные сигналы от глаз по прямым путям: от сетчатки к таламусу, а затем к коре. Второй тип новой коры состоит из *вторичных чувствительных зон*, названных так из-за их обильных связей с первичными чувствительными зонами. Третий тип коры содержит *двигательные зоны*, тесно задействованные в контроле произвольных движений. Эти зоны коры получают иннервацию от ядер таламуса, перенаправляющих информацию из основания мозга и мозжечка. Эта же зона генерирует выходные сигналы, контролирующие мотонейроны ствола мозга и спинного мозга. Например, аксоны нейронов коркового поля 4 достигают мотонейронов передних рогов спинного мозга, за что они были названы первичной двигательной корой, или M1. Считается, что общий предок всех млекопитающих имел порядка 20 различных зон, принадлежащих к этим трем типам.

На рис. 7.29 показаны мозг крысы, кошки и человека, на которых отмечены чувствительные и двигательные зоны. Четко видно, что, когда мы говорим о расширении коры в процессе эволюции млекопитающих, больше всего увеличивается кора, расположенная между этими зонами. Бо́льшая часть промежуточной коры отражает расширение вторичных чувствительных зон, участвующих в анализе чувствительной информации. Например, у приматов, которым приходится практически во всем полагаться на зрение (в эту группу входит и человек), количество вторичных зрительных зон составляет от 20 до 40. Тем не менее даже после назначения первичных чувствительных, двигательных и вторичных чувствительных зон крупных

регионов мозга в человеческом мозге все еще остается значительная площадь, приходящаяся, в частности, на лобные и височные доли. Это *ассоциативные зоны* коры. Ассоциативная кора является самым новым эволюционным приобретением, характерной особенностью мозга приматов. Возникновение “разума” — нашей уникальной способности интерпретировать поведение (наше собственное и других) в плане невидимых психических состояний, таких как желания, намерения и убеждения — больше всего коррелирует с расширением лобной коры. И действительно, повреждения лобной коры могут существенно менять личность индивидуума.

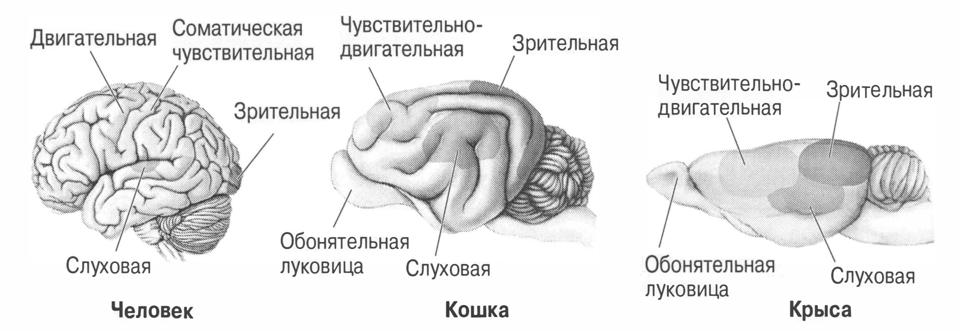


***Рис. 7.29.* Вид сбоку на кору мозга трех видов.** Обратите внимание, как в человеческом мозге расширены зоны, которые не принадлежат ни первичной чувствительной, ни двигательной коре

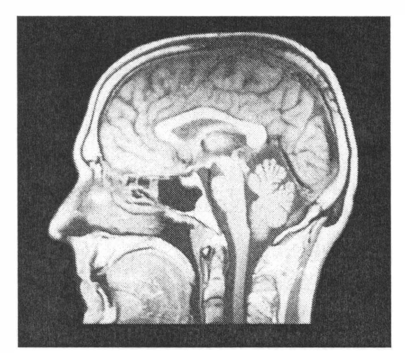
РЕЗЮМЕ

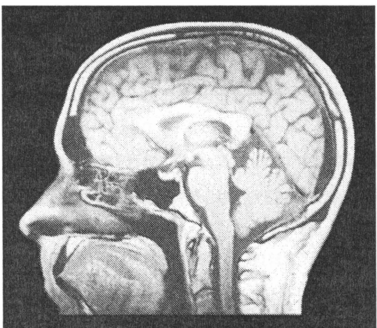
Несмотря на то что в этой главе так много новой информации, мы рассмотрели нейроанатомию мозга весьма поверхностно. Теперь вы понимаете, что мозг заслуженно считается самым сложным предметом во Вселенной. То, что вы узнали здесь, лишь оболочка, скорлупа нервной системы и некоторых ее элементов.

Понимание нейроанатомии необходимо для понимания работы мозга. Это утверждение одинаково справедливо и для студента, изучающего нейронауки, и для невролога или нейрохирурга. С развитием новых методов визуализации живого мозга нейроанатомия вновь стала актуальной.

В конце этой главы в качестве приложения представлено иллюстрированное руководство по нейроанатомии человека. Используйте руководство в качестве атласа для определения расположения интересующих вас структур. Также, чтобы помочь вам запомнить названия элементов нервной системы, будут предложены задания на подпись рисунков.

В разделе "Чувствительные и двигательные системы" анатомия, приведенная в этой главе и в приложении к ней, оживет, когда мы будем изучать обоняние, зрение, слух, осязание и движения.





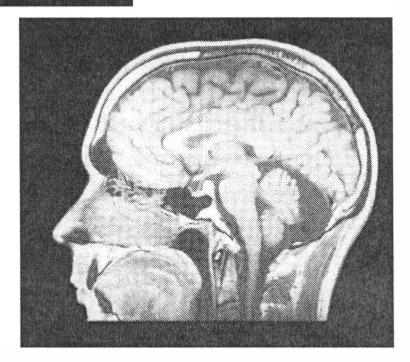
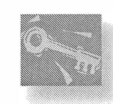


Рис. 7.30. **МРТ-сканы авторов**. Сколько структур вы можете здесь назвать?



Ключевые термины

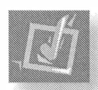
Общее устройство нервной системы млекопитающих
автономная нервная система (АНС)
афферентный
большой мозг
венечная плоскость
вентральный
висцеральная ПНС
горизонтальная плоскость
дорсальный
желудочковая система
задний
задний корешок
ипсилатеральный
каудальный
контралатеральный
латеральный
медиальный
мозг
мозговые оболочки
мозжечок
мягкая мозговая оболочка
паутинная мозговая оболочка
передний
передний корешок
периферическая нервная система (ПНС)
полушария мозга
ростральный
сагиттальная плоскость
соматическая ПНС
спинной мозг
спинномозговая жидкость (СМЖ)
спинномозговой ганглий
спинномозговые нервы
срединная линия
срединная сагиттальная плоскость
ствол мозга
твердая мозговая оболочка
центральная нервная система (ЦНС)
черепной нерв
эфферентный

Понимание структуры ЦНС на этапах ее развития
белое вещество
боковой желудочек
борозда
височная доля
внутренняя капсула
водопровод мозга
ганглий
гипоталамус
дифференциация
задний мозг
задний рог
затылочная доля
извилина
капсула
комиссура (спайка)
конечный мозг
кора
кора мозга
корковое белое вещество
крыша
лемниск
лобная доля
мозолистое тело
мост

нейронная трубка
нейронный гребень
нейруляция
нерв
обонятельная луковица
основание конечного мозга
передний мозг
передний рог
покрышка
продолговатый мозг
промежуточный мозг
пучок
пятно
серое вещество
средний мозг
субстанция
таламус
теменная доля
тракт
третий желудочек
центральная борозда
центральный канал спинного мозга
четвертый желудочек
ядро

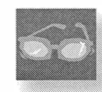
Путеводитель по коре головного мозга

гиппокамп
коннектом
новая кора (неокортекс)
обонятельная кора
цитоархитектурная карта



Вопросы для самопроверки

1. Спинномозговые ганглии принадлежат к центральной или к периферической нервной системе?
2. Миелиновые оболочки аксонов зрительного нерва образованы клетками Шванна или олигодендроцитами? Почему?
3. Представьте, что вы нейрохирург, удаляющий опухоль в глубине мозга. Свод черепа удален. Что теперь расположено между вами и поверхностью мозга? Какой слой (или слои) необходимо пересечь, чтобы достичь СМЖ?
4. Какая судьба ткани, из которой состоит нервная трубка эмбриона? Нервный гребень?
5. Назовите три главные части заднего мозга. Какая из них является также частью ствола мозга?
6. Где образуется СМЖ? Какой путь она проходит перед всасыванием в кровеносное русло? Назовите части мозга, через которые она проходит на своем пути от мозга в кровь.
7. Какие три характеристики описывают структуру коры головного мозга?



Дополнительная литература

1. Creslin E. 1974. Development of the nervous system: a logical approach to neuroanatomy. *CIBA Clinical Symposium* 26:1–32.
2. Johnson KA, Becker JA. The whole brain atlas. `http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html`.
3. Krubitzer L. 1995. The organization of neocortex in mammals: are species really so different? *Trends in Neurosciences* 18:408–418.
4. Nauta W, Feirtag M. 1986. *Fundamental Neuroanatomy*. New York: W.H. Freeman.
5. Seung S. 2012. *Connectome: How the Brain's Wiring Makes Us Who We Are*. Boston: Houghton Miffl in Harcourt.
6. Watson C. 1995. *Basic Human Neuroanatomy: an Introductory Atlas*, 5th ed. New York: Little, Brown & Co.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Иллюстрированное руководство по нейроанатомии человека

В этой главе…

ВВЕДЕНИЕ

Как вы уже знаете, одним из плодотворных способов изучения нервной системы является разделение ее на функциональные структуры. Так, *обонятельная система* состоит из отделов мозга, принимающих участие в обонянии, *зрительная система* включает части, с помощью которых мы видим, и так далее. Хотя функциональный подход к исследованию нервной системы имеет множество преимуществ, он все же не позволяет увидеть "общую картину" — как все эти системы взаимодействуют в коробочке под названием мозг. Это иллюстрированное приложение к главе 7 создано для того, чтобы помочь вам учить анатомию. Здесь внимание будет сосредоточено на названиях структур и их физических взаимосвязях, без рассмотрения их функционального значения.

Руководство разделено на шесть частей. В первой части рассматривается анатомия внешней части мозга — структуры, видимые невооруженным глазом при взгляде на мозг в целом и на полушария, разделенные по средней сагиттальной линии. Далее мы рассмотрим анатомию глубинных отделов мозга с помощью последовательных срезов интересующих нас структур. Третья и четвертая части касаются спинного мозга и автономной нервной системы. Пятая часть руководства посвящена черепным нервам и их разнообразным функциям. В последней части будет показано кровоснабжение мозга.

Нервная система состоит из множества структур и деталей. В этом руководстве мы рассмотрим их кратко, но даже такой сокращенный атлас нейроанатомии обеспечит вам приличный список ранее незнакомых терминов. Поэтому, чтобы помочь вам разобраться в терминологии, в конце главы мы приводим обширный раздел с заданиями для самоконтроля в виде рабочих листов.

АНАТОМИЯ ПОВЕРХНОСТИ МОЗГА

Представьте, что вы держите в руках человеческий мозг, только что извлеченный из черепа. Он влажный, упругий и весит приблизительно 1,3 кг. Посмотрев снизу на дорсальную поверхность мозга, можно увидеть извитую поверхность мозжечка. Перевернув мозг, можно рассмотреть сложную вентральную поверхность мозга, расположенную снизу. Если держать мозг и смотреть на него сбоку, то становится видна форма мозга в виде бараньего рога, который отходит от ствола мозга. Ствол мозга лучше виден, если разрезать мозг четко по срединной линии и рассмотреть его половинки с внутренней стороны. Для начала мы назовем важнейшие структуры мозга, которые можно увидеть при таком осмотре (рис. 1).

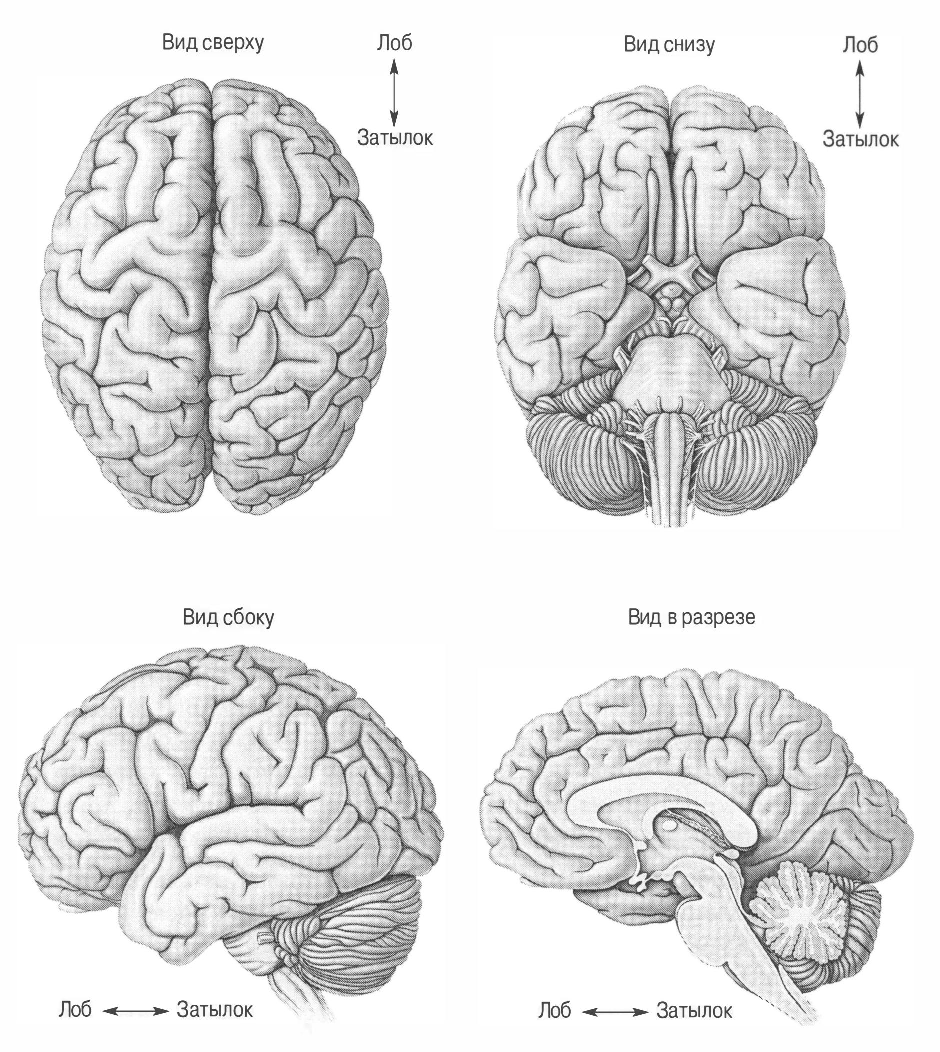


Рис. 1. Важнейшие структуры мозга

Латеральная поверхность мозга

(а) Общие характеристики

На рис. 2 представлено изображение мозга. При общем осмотре можно выявить три основные части: большой мозг, ствол мозга и покрытый мелкими извилинами мозжечок. Также в боковой проекции видна крохотная обонятельная луковица.

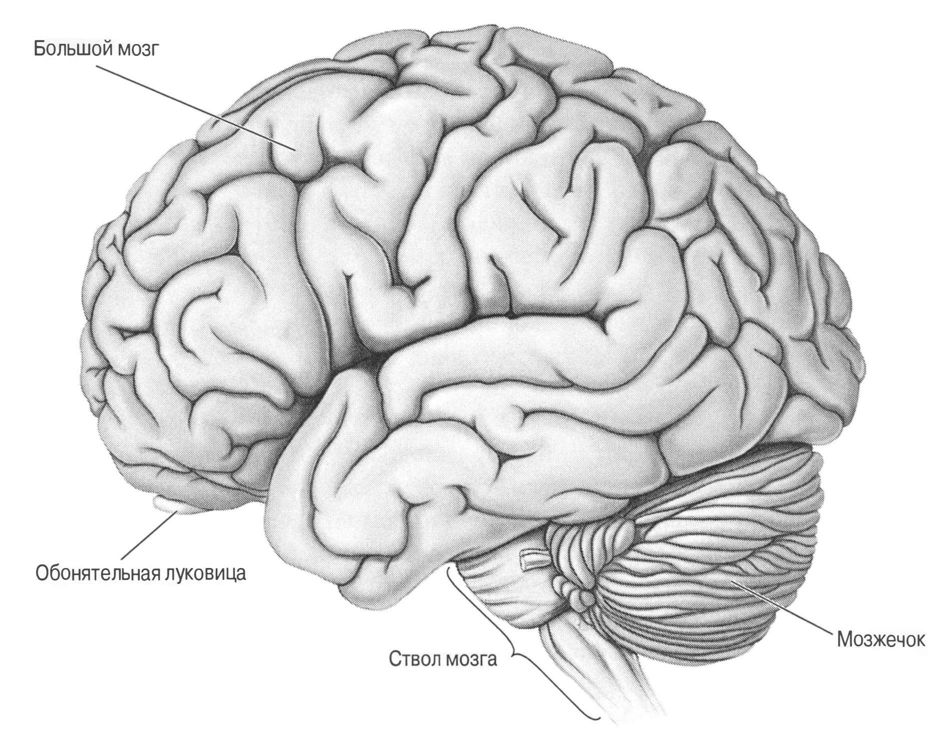


Рис. 2. Мозг, вид сбоку

(б) Извилины, борозды и щели

Мозг имеет сложную поверхность (рис. 3). Выпирания называются *извилинами*, углубления — *бороздами*, самые глубокие из них носят названия *щелей*. Картина извилин и борозд сильно различается у разных людей, но есть несколько универсальных особенностей, свойственных мозгу всех людей. Здесь показаны некоторые важные ориентиры. Обратите внимание, что постцентральная извилина лежит непосредственно позади центральной борозды, а прецентральная извилина расположена непосредственно перед ней. Нейроны постцентральной извилины принимают участие в соматическом восприятии (осязании), а нейроны прецентральной извилины контролируют произвольные движения. Нейроны верхней височной извилины участвуют в передаче и обработке звуков, т.е. отвечают за слух.

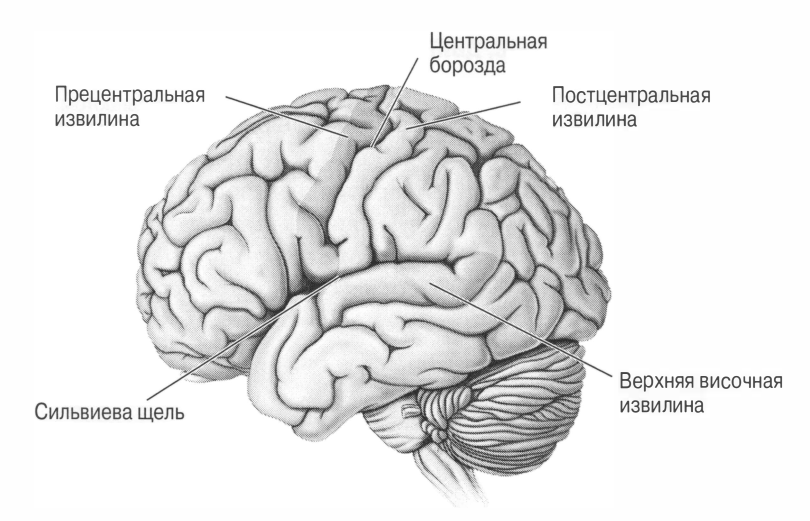


Рис. 3. Извилины и борозды

(в) Доли мозга и островок

По сложившейся традиции мозг делится на доли, которые называются в соответствии с названиями костей черепа, под которыми они расположены (рис. 4). Центральная борозда отделяет лобную долю от теменной. Височная доля расположена вентральнее глубокой латеральной (сильвиевой) щели. Затылочная доля расположена в самой задней части мозга и граничит с теменной и височной долей. Если аккуратно развести края латеральной щели, становится видна скрытая часть коры мозга — *островок*, или островковая доля.

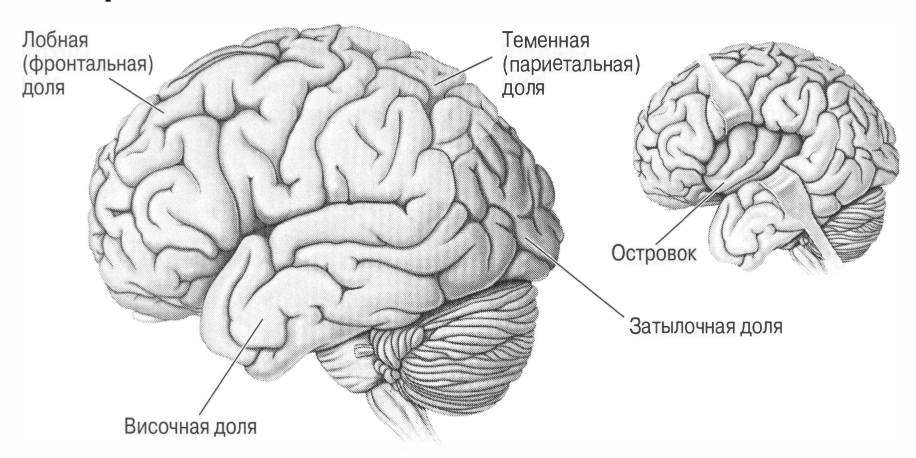


Рис. 4. Доли мозга

(г) Основные чувствительные, двигательные и ассоциативные зоны коры

Кора головного мозга подобна лоскутному одеялу. Разные зоны, впервые определенные Бродманом, отличаются друг от друга структурой и функциями (рис. 5). Обратите внимание, что зрительные зоны расположены в затылочной доле, зоны соматической чувствительности — в теменной, а слуховые — в височной. На нижней поверхности теменной доли (покрышке) и островке расположена вкусовая кора, ответственная за восприятие вкусов.

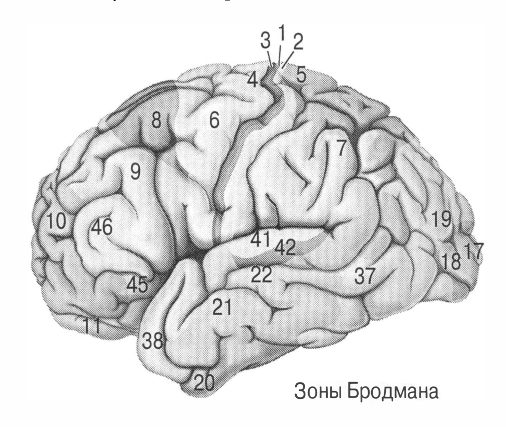


Рис. 5. Зоны Бродмана

Помимо анализа чувствительной информации, кора мозга принимает большое участие в контроле произвольных, целенаправленных движений. Основные зоны контроля движений расположены в лобной доле, перед центральной бороздой. Бóльшую площадь коры человеческого мозга невозможно закрепить за отдельными сенсорными или двигательными функциями. Они формируют ассоциации корковых зон. Особо важными из них являются префронтальная кора, задняя теменная кора и нижневисочная кора.

Медиальная поверхность мозга

(а) Структуры ствола мозга

Если разрезать мозг посередине, станет видна его медиальная поверхность, изображенная на рис. 7. Также из этого ракурса отлично видна поверхность срединного разреза ствола мозга, состоящего из промежуточного мозга (таламус и гипоталамус), среднего мозга (крыша и покрышка), моста и продолговатого мозга. (Следует отметить, что некоторые анатомы относят к стволу мозга только средний мозг, мост и продолговатый мозг.)

Первичная двигательная кора (зона 4)
Дополнительная моторная кора (зона 6)
Соматосенсорная кора (зоны 3, 1, 2)
Премоторная кора (зона 6)
Задняя париетальная кора (зоны 5, 7)
Зрительная кора (зоны 17 18, 19)
Префронтальная кора
Нижневисочная кора (зоны 20, 21, 37)
Слуховая кора (зоны 41, 42)
Вкусовая кора (зона 43)
Зоны движения
Сенсорные зоны
Зоны ассоциаций

Рис. 6. Ключевые зоны коры мозга

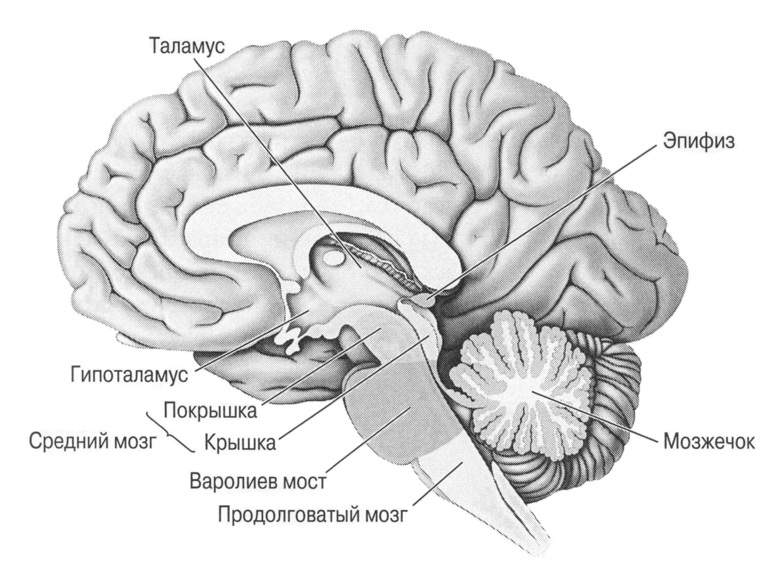


Рис. 7. Ствол мозга

(б) Структуры переднего мозга

На рис. 8 показаны важнейшие структуры переднего мозга, которые можно видеть на медиальной поверхности мозга. Обратите внимание на поверхность разреза мозолистого тела, крупного пучка аксонов, которые соединяют два полушария мозга. Уникальное влияние двух полушарий на функцию человеческого мозга можно изучать у людей, которым было выполнено рассечение мозолистого тела. Свод – это пучок волокон, соединяющих гиппокампы обоих полушарий с гипоталамусом. Некоторые аксоны свода участвуют в формировании памяти.

На рис. 9 мозг слегка наклонен, чтобы удобнее было увидеть расположение миндалины и гиппокампа. Это “воображаемые проекции” данных структур, поскольку непосредственно на поверхности мозга они не видны. Обе структуры расположены в глубине под корой мозга. Мы увидим их снова на поперечных срезах мозга далее в этой главе. Миндалина – важная составляющая регуляции эмоциональных состояний, а гиппокамп необходим для процессов памяти.

(в) Желудочки

Латеральные стенки непарных элементов желудочковой системы – третьего желудочка, водопровода мозга, четвертого желудочка и центрального канала спинного мозга – видны на медиальной проекции мозга (рис. 10). Это очень полезные ориентиры, потому что рядом с третьим желудочком расположен таламус и гипоталамус; на уровне водопровода расположен средний мозг; мост, мозжечок и продолговатый мозг расположены на уровне четвертого желудочка; а спинной мозг образует стенки своего центрального канала.

Латеральные желудочки – это парные структуры, которые, подобно рогам, отходят от третьего желудочка. На рис. 11 показана воображаемая проекция правого бокового желудочка, расположенного под корой. Оба боковых желудочка окружены двумя полушариями мозга. Обратите внимание, как поперечное сечение мозга на уровне соединения таламуса со средним мозгом дважды пересекает “рога” латеральных желудочков в каждом полушарии.

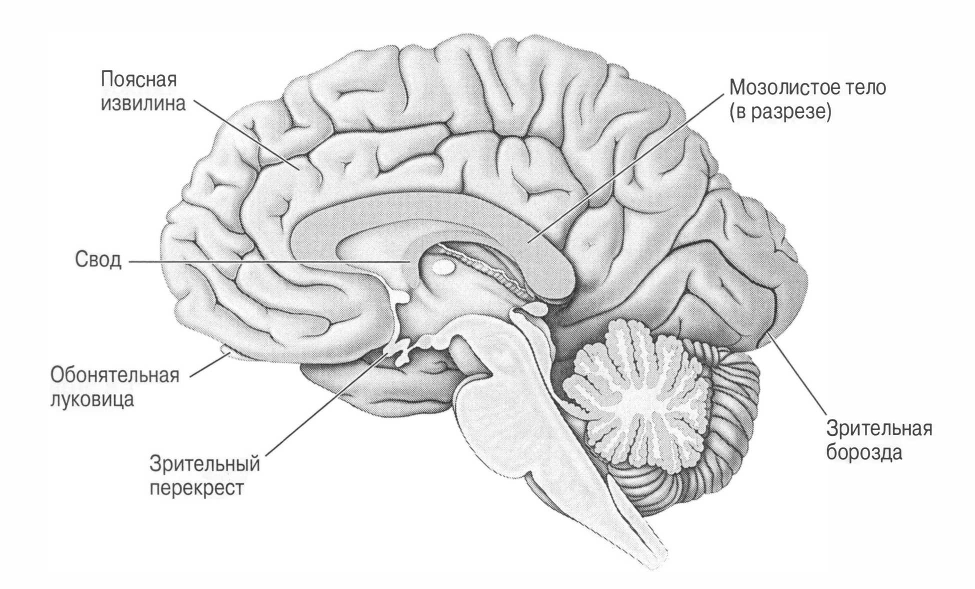


Рис. 8. Передний мозг

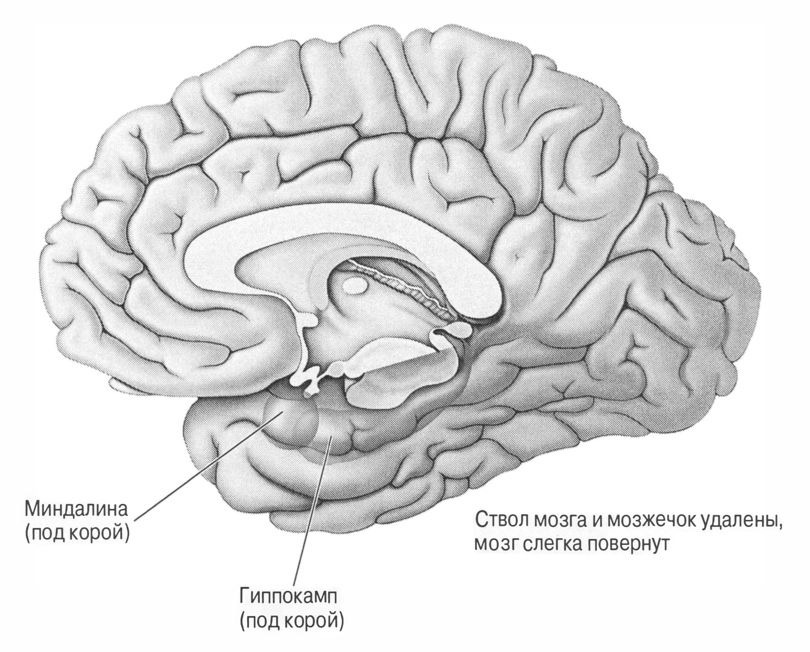


Рис. 9. Миндалина и гиппокамп

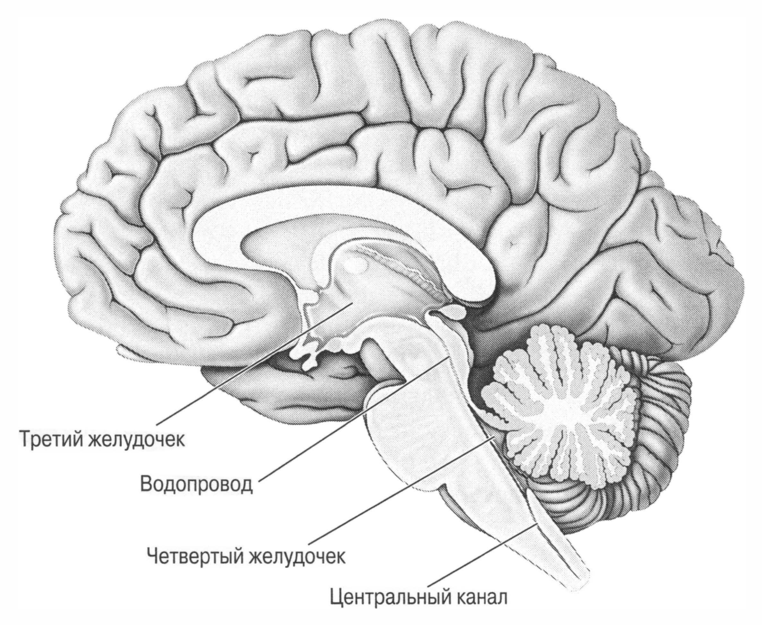


Рис. 10. Желудочки мозга

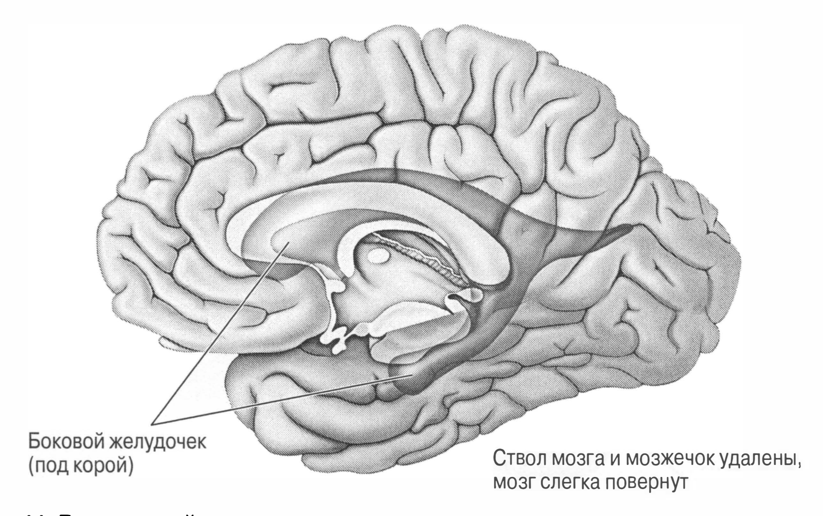


Рис. 11. Латеральный желудочек

Вентральная поверхность мозга

Нижняя поверхность мозга имеет множество отличительных анатомических особенностей (рис. 12). Обратите внимание на нервы, отходящие от ствола мозга; это черепные нервы, которые будут подробнее рассмотрены далее в данном руководстве. Обратите внимание также на Х-образный перекрест зрительных нервов, расположенный непосредственно перед гипоталамусом. Перекрест является местом, где множество аксонов от одного глаза переходят на противоположную сторону. Пучки аксонов, проходящие от задней поверхности глаза до зрительного перекреста, называются *зрительными нервами.* Пучки, расположенные после перекреста, исчезающие в таламусе, называются *зрительными трактами.* Парные сосцевидные тела являются важной особенностью вентральной поверхности мозга. Эти ядра гипоталамуса являются частью нейронных цепей, которые хранят воспоминания и являются основными мишенями аксонов свода. Также обратите внимание на обонятельные луковицы, средний мозг, мост и продолговатый мозг.

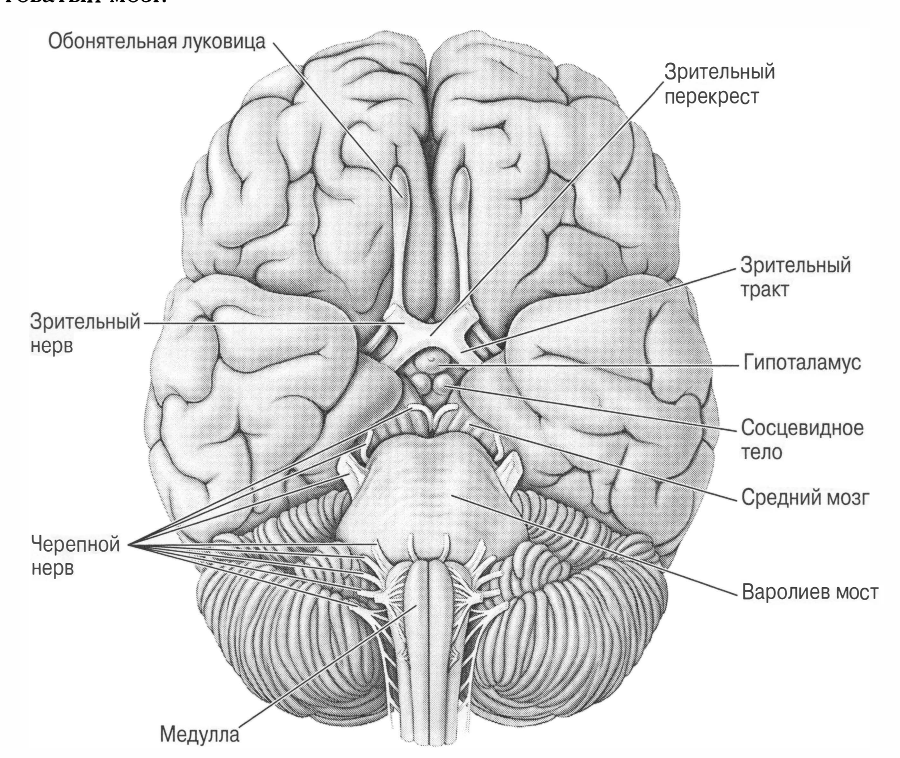


Рис. 12. Вентральная поверхность головного мозга

Дорсальная поверхность мозга

(а) Большой мозг

В дорсальной проекции мозга преобладает большой мозг. Взгляните на парные полушария мозга (рис. 13). Они соединены аксонами мозолистого тела, которое выявляется при небольшом разведении полушарий в стороны. На медиальной проекции мозга, представленной ранее, мозолистое тело показано в поперечном сечении.

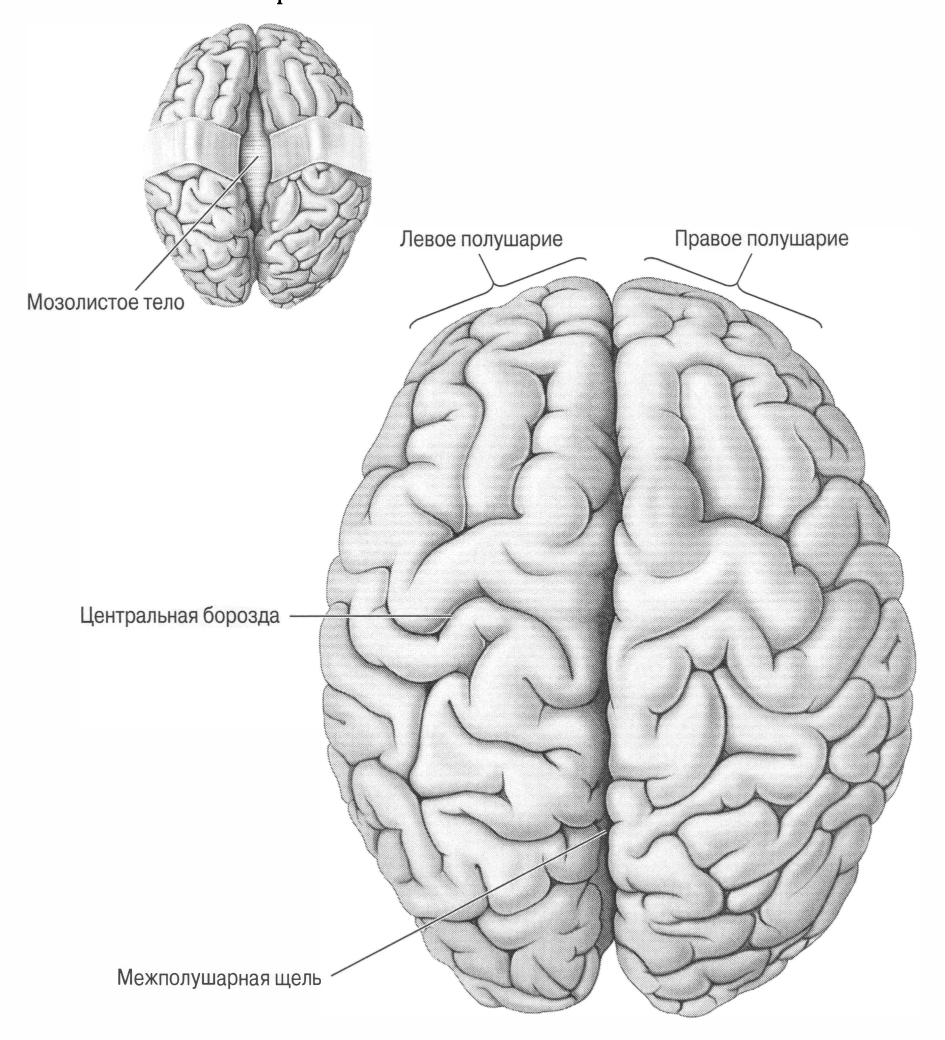


Рис. 13. Полушария мозга

(б) Большой мозг удален

На дорсальной проекции мозга при удаленном большом мозге и небольшом наклоне вперед хорошо виден мозжечок (рис. 14). Мозжечок – важная структура для контроля движения, он делится на два полушария и среднюю часть, называемую *черем*.

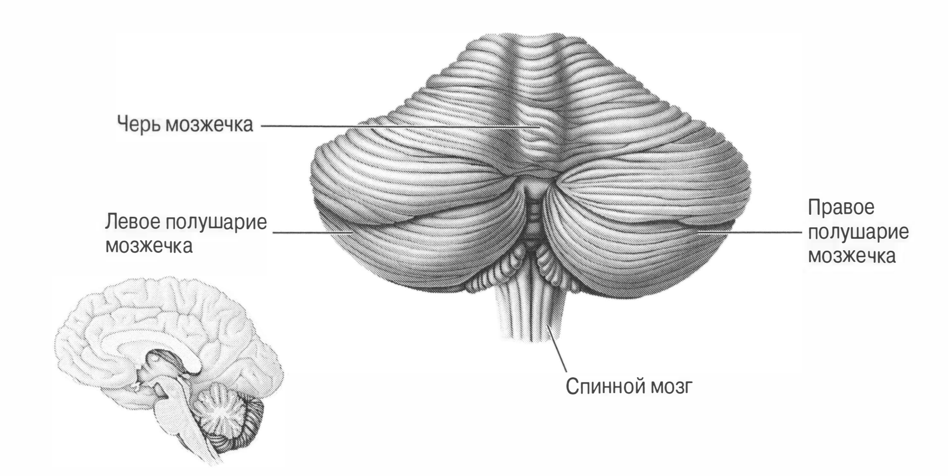


Рис. 14. Мозжечок

(в) Большой мозг и мозжечок удалены

При удалении большого мозга и мозжечка открывается верхняя поверхность ствола мозга (рис. 15). С левой стороны показаны основные отделы ствола мозга, а справа – некоторые структуры ствола мозга. Эпифиз, расположенный вверху таламуса, секретирует мелатонин и принимает участие в регуляции сна и сексуального поведения. Верхние *холмики* получают входные сигналы непосредственно от глаз и принимают участие в контроле движений глаз, а нижние холмики являются важным элементом слуховой системы. Ножки мозжечка – это толстые пучки аксонов, соединяющие мозжечок со стволом мозга.

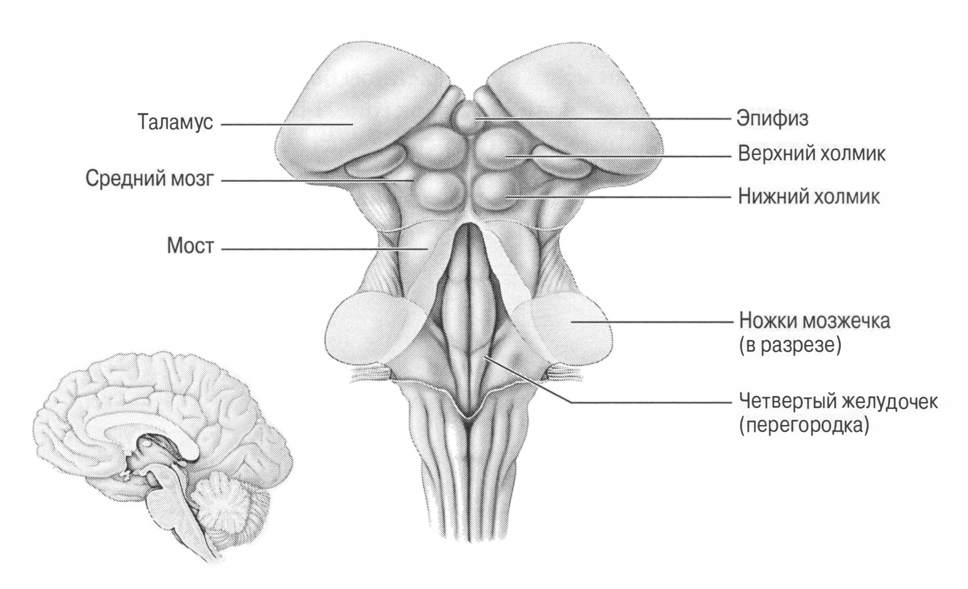


Рис. 15. Ствол мозга

АНАТОМИЯ ПОПЕРЕЧНЫХ СРЕЗОВ МОЗГА

Чтобы лучше понять устройство мозга, удобно использовать поперечные срезы. Их можно выполнить физически, с помощью скальпеля, или неинвазивно – цифровым способом на функционирующем мозге при помощи МРТ- или КТ-сканирований. Лучше всего изучать внутреннюю организацию мозга на поперечных срезах, выполненных перпендикулярно оси эмбриональной нервной трубки, *нейраксиса*. По мере роста плода нервная ось изгибается, особенно в месте перехода среднего мозга в таламус. Следовательно, идеальная плоскость разреза зависит от конкретного расположения на центральной нервной оси. В этом приложении мы рассмотрим изображения последовательных срезов мозга, показывающих внутреннее строение переднего мозга (срезы 1–3) – рис. 16, и строение среднего мозга (срезы 4 и 5), моста и мозжечка (срез 6) и продолговатого мозга (срезы 7–9) – рис. 17. Изображения носят схематический характер – это означает, что некоторые структуры в глубине среза будут проецированы на его поверхность.

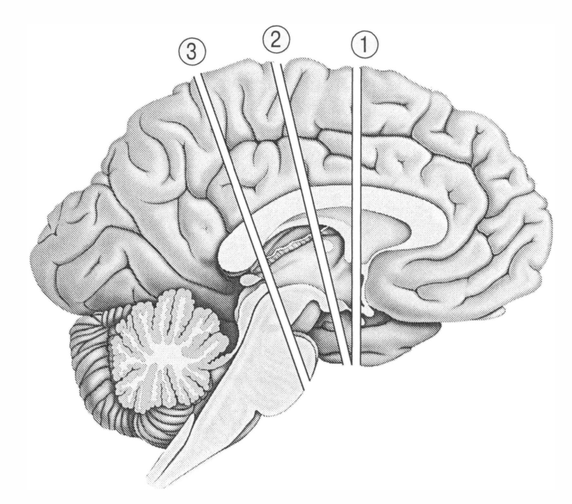


Рис. 16. Срезы переднего мозга

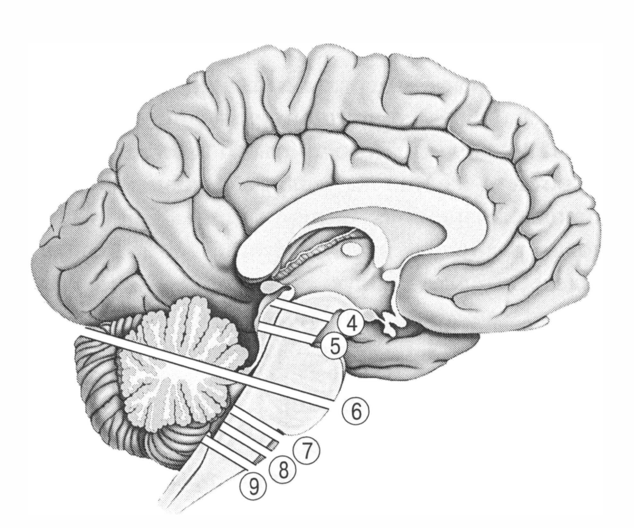


Рис. 17. Срезы ствола головного мозга

Поперечный срез 1: передний мозг на уровне соединения таламуса с конечным мозгом

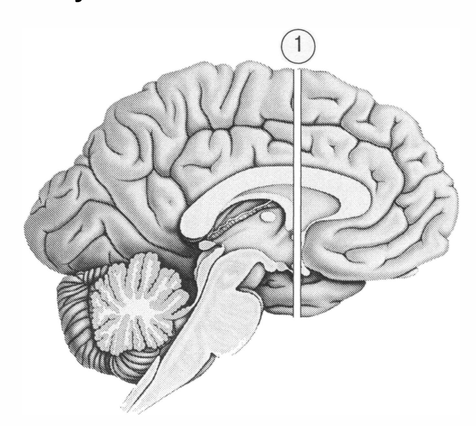


Рис. 18. Поперечный срез 1

(а) Общие характеристики

Конечный мозг окружает латеральные желудочки, а таламус охватывает третий желудочек. Обратите внимание: на рис. 19 видно, как боковые желудочки отходят от щелевидного третьего желудочка. Гипоталамус, образующий дно третьего желудочка, является жизненно важным центром контроля основных жизненных функций тела. Обратите внимание на островковую долю, расположенную в глубине латеральной (сильвиевой) щели, которая здесь отделяет лобную долю от височной. Неоднородная область, расположенная в глубине конечного мозга медиальнее островковой доли и латеральнее таламуса, называется *основанием мозга.*

(б) Отдельные группы клеток и волокон

Теперь давайте рассмотрим подробнее структуры переднего мозга (рис. 20). Взгляните на внутреннюю капсулу, крупное скопление аксонов, соединяющие белое вещество коры со стволом мозга, и на мозолистое тело, огромное переплетение аксонов, соединяющих кору двух мозговых полушарий. Свод, продемонстрированный ранее на медиальной проекции мозга, здесь показан в поперечном сечении, где он перебрасывается через ножку латерального желудочка. Аксоны нейронов септальной зоны (от лат. *saeptum* — "перегородка") направляются к своду и принимают участие в хранении воспоминаний. Также в основании конечного мозга видны три важные группы нейронов: хвостатое ядро, скорлупа и бледный шар. Все вместе эти структуры называются *базальными ганглиями*, или ядрами, они являются важными компонентами систем мозга, контролирующих движения.

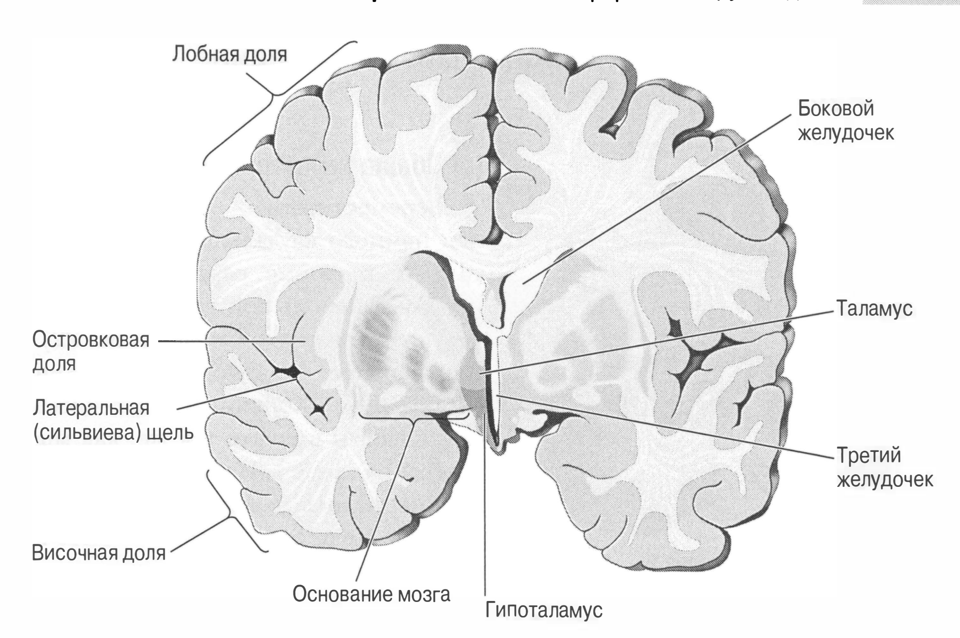


Рис. 19. Передний мозг на уровне соединения таламуса с конечным мозгом

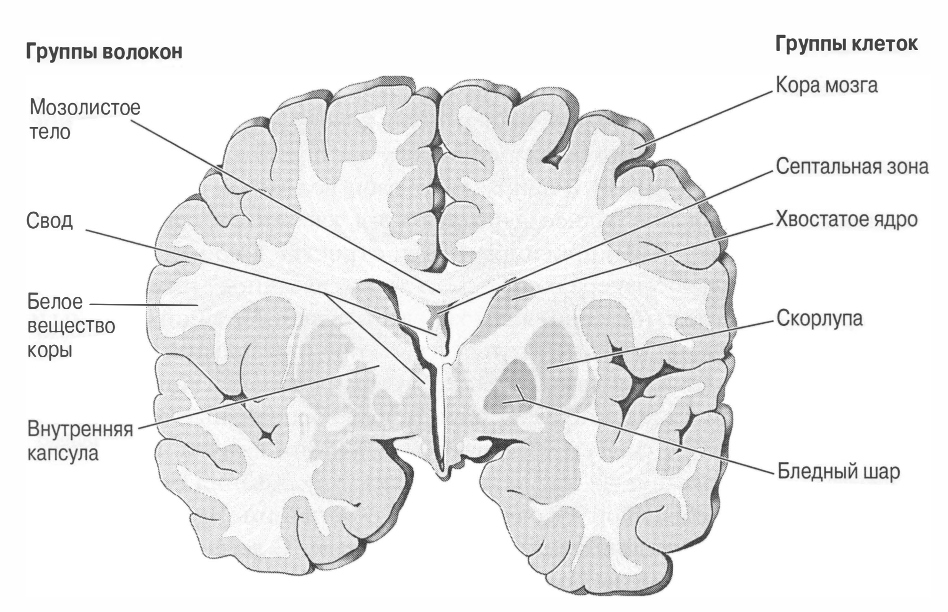


Рис. 20. Структуры переднего мозга

Поперечный срез 2: передний мозг посередине таламуса

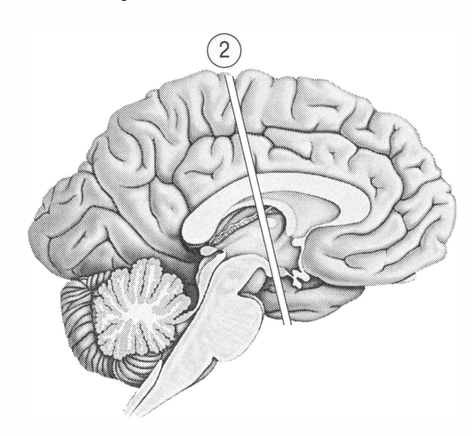


Рис. 21. Поперечный срез 2

(а) Общие характеристики

Переместившись по нервной оси немного каудальнее, мы увидим таламус в форме сердца, который окружает небольшой третий желудочек в самом центре мозга (рис. 22). Вентральнее таламуса расположен гипоталамус. Конечный мозг здесь организован в целом так же, как мы видели на срезе 1. Из-за того, что мы переместились немного назад, латеральная щель здесь отделяет височную долю от теменной.

(б) Избранные группы клеток и волокон

На этом уровне нервной оси видно большое количество различных групп нервных клеток и волокон. Проявилась одна новая структура конечного мозга — это миндалина, участвующая в регуляции эмоций и памяти. Мы также видим, что таламус делится на отдельные ядра, два из которых здесь подписаны: вентральное заднее ядро и вентральное латеральное ядро. Аксоны таламуса составляют основную часть волокон к коре мозга, причем разные ядра таламуса направляют свои волокна к различным зонам мозга. Вентральное заднее ядро является элементом соматической чувствительной системы и проецирует свои отростки в постцентральную извилину. Вентральное латеральное ядро и тесно связанное с ним вентральное переднее ядро (не показано) являются частью двигательной системы и направляют свои волокна к двигательной коре прецентральной извилины. Ниже таламуса виден субталамус, а также сосцевидные тела гипоталамуса. Субталамус относится к двигательной системе, а сосцевидные тела принимают информацию от свода и участвуют в регуляции памяти. Из-за того, что этот срез пересекает часть среднего мозга, у основания ствола мозга можно заметить небольшой кусочек черной субстанции. Черная субстанция также является частью двигательной системы. С дегенерацией этой структуры связано развитие болезни Паркинсона.

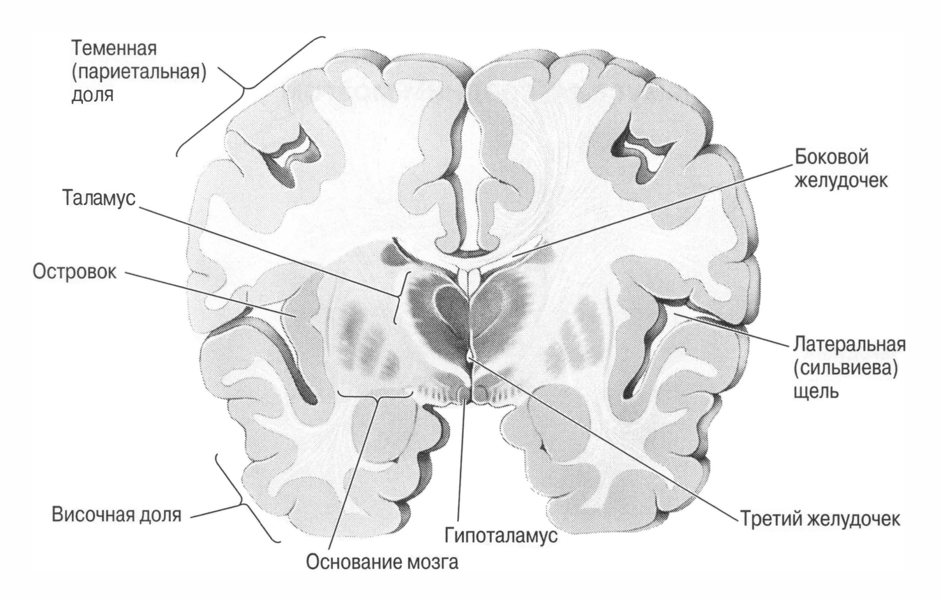


Рис. 22. Таламус и передний мозг

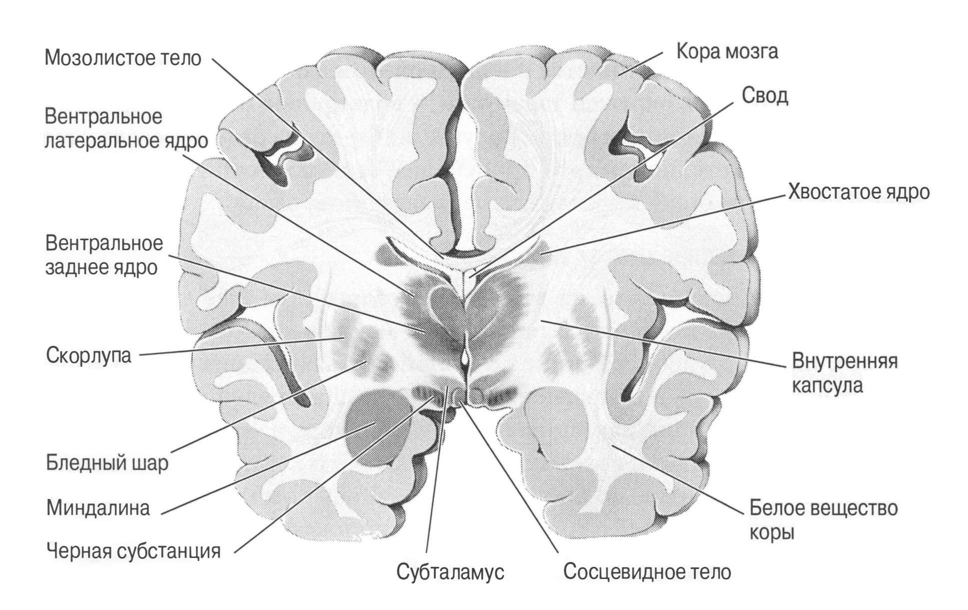


Рис. 23. Клетки и волокна переднего мозга

Поперечный срез 3: передний мозг на уровне соединения таламуса со средним мозгом

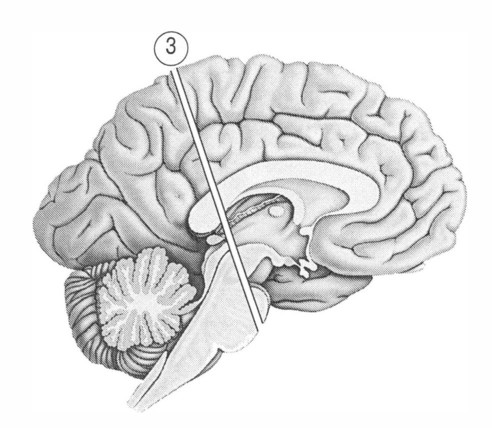


Рис. 24. Поперечный срез 3

(а) Общие характеристики

В месте перехода таламуса в средний мозг нервная ось резко меняет свое направление. Этот срез выполнен на уровне, где третий желудочек, имеющий форму слезы, соединяется с водопроводом мозга (рис. 25). Заметьте, третий желудочек окружен таламусом, а водопровод окружен средним мозгом. Боковые желудочки обоих полушарий на этом срезе пересекаются дважды. Вы поймете, почему это происходит, если посмотрите на воображаемую проекцию боковых желудочков, показанную выше.

(б) Избранные группы клеток и волокон

Обратите внимание, что на этом срезе содержатся еще три важных ядра таламуса: ядро подушки, латеральное и медиальное коленчатые ядра (рис. 26). Ядро подушки связано с основной частью ассоциативной коры и играет важную роль в направлении внимания. Латеральное коленчатое ядро перенаправляет информацию в зрительную кору, а медиальное коленчатое ядро перенаправляет информацию в слуховую кору. Также взгляните на гиппокамп, относительно простое образование коры мозга, отграничивающее боковой желудочек в височной доле. Гиппокамп (от греч. “морской конек”) играет неоценимую роль в обучении и памяти.

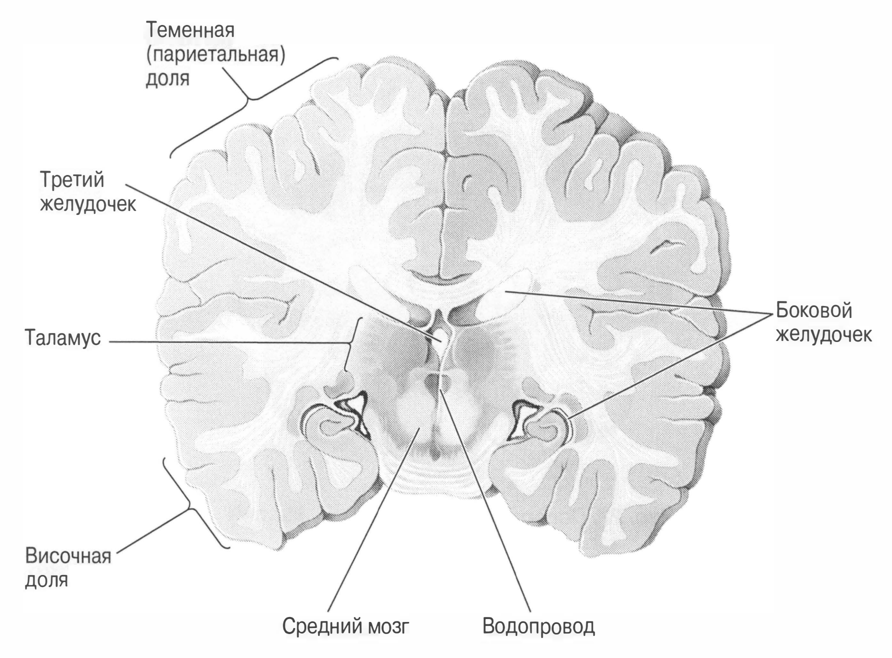


Рис. 25. Таламус и средний мозг

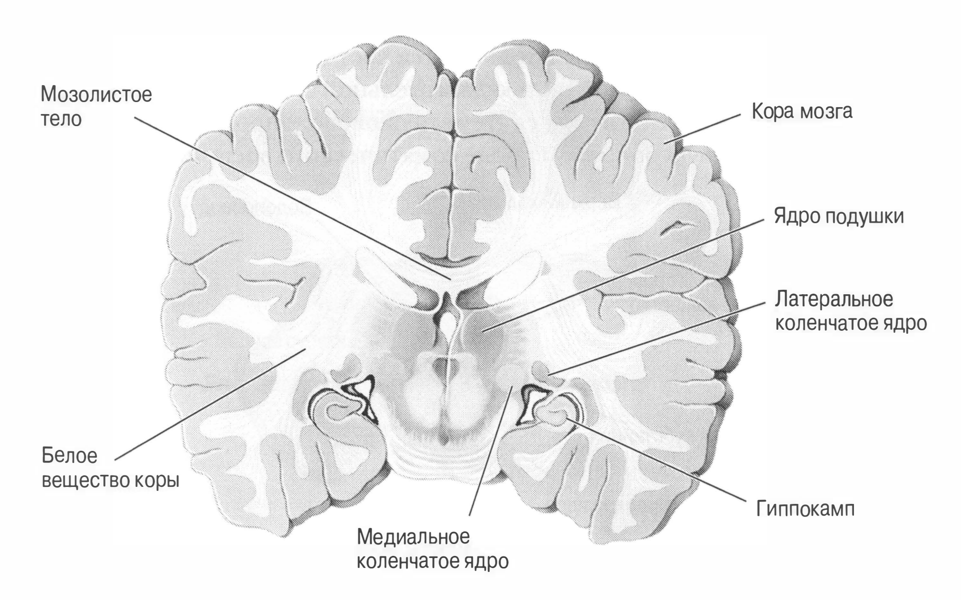


Рис. 26. Клетки и волокна среднего мозга

Поперечный срез 4: ростральная часть среднего мозга

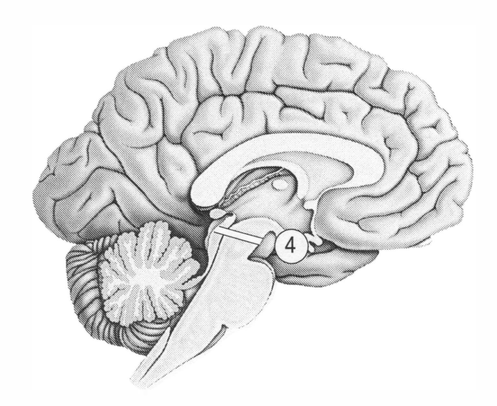


Рис. 27. Поперечный срез 4

Сейчас мы рассмотрим средний мозг, который является частью ствола мозга. Обратите внимание, что плоскость среза здесь проходит под углом по отношению к срезам переднего мозга таким образом, чтобы оставаться перпендикулярной центральной нервной оси. В самом центре среднего мозга расположен небольшой водопровод мозга. Здесь же расположена *крыша среднего мозга*, состоящая из парных верхних холмиков. Как уже упоминалось ранее, верхние холмики являются частью зрительной системы, а черная субстанция является частью двигательной системы. Красное ядро также относится к двигательной системе, а околоводопроводное серое вещество играет важную роль в контроле соматического восприятия боли.

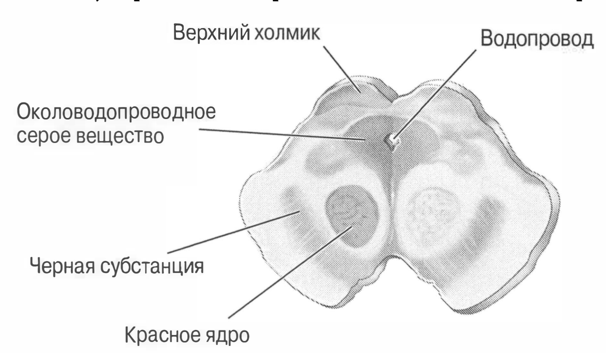


Рис. 28. Ростральная часть среднего мозга

Поперечный срез 5: каудальная часть среднего мозга

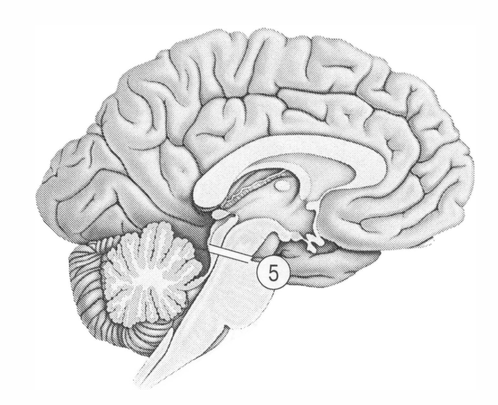


Рис. 29. Поперечный срез 5

Каудальная часть среднего мозга очень похожа на ростральную его часть (рис. 30). Однако на этом уровне крыша образована нижними холмиками (элементами слуховой системы), а не верхними. Чтобы увидеть взаимное расположение верхних и нижних холмиков относительно друг друга, посмотрите на ствол мозга в дорсальной проекции.

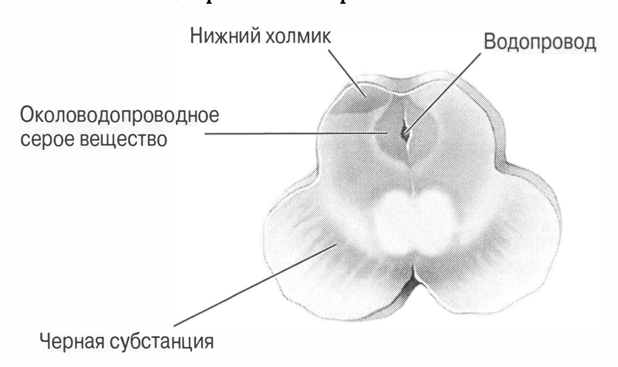


Рис. 30. Каудальная часть среднего мозга

Поперечный срез 6: мост и мозжечок

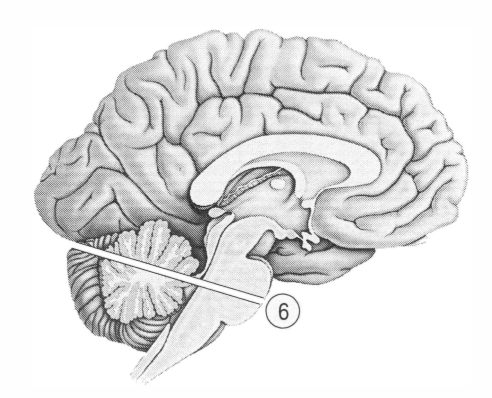


Рис. 31. Поперечный срез 6

На этом срезе показаны мост и мозжечок — элементы рострального отдела заднего мозга, которые ограничивают четвертый желудочек (рис. 32). Большая часть входных импульсов к коре мозжечка происходит из ядер моста, тогда как выходящие импульсы мозжечка образуются в глубоких мозжечковых ядрах. Ретикулярная формация (от лат. *reticulum* — "сеть") тянется от среднего мозга до продолговатого мозга непосредственно под водопроводом и четвертым желудочком мозга. Одной из функций ретикулярной формации является регуляция сна и бодрствования. Кроме того, к функциям ретикулярной формации моста относят контроль осанки.

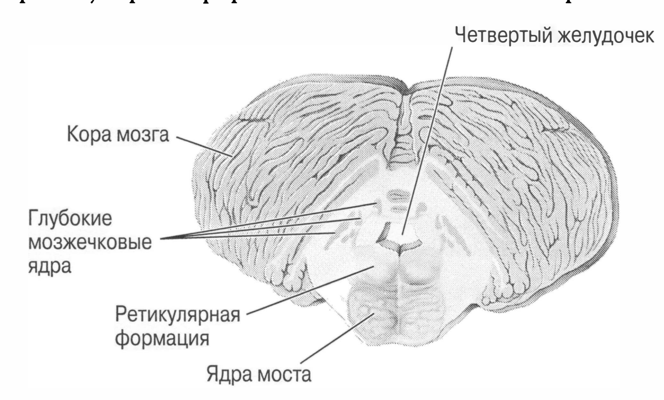


Рис. 32. Мост и мозжечок

Поперечный срез 7: ростральная часть продолговатого мозга

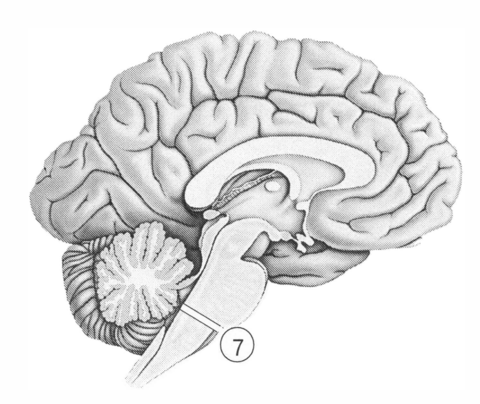


Рис. 33. Поперечный срез 7

Если мы переместимся в каудальном направлении еще немного, то здесь четвертый желудочек будет окружен продолговатым мозгом. Здесь мы сосредоточимся лишь на некоторых структурах. У с*а*мого основания продолговатого мозга расположены пирамиды продолговатого мозга, толстые пучки аксонов, нисходящие от переднего мозга к спинному. Пирамиды содержат кортикоспинальные тракты, принимающие участие в контроле произвольных движений. В ростральной части продолговатого мозга также расположено несколько ядер, важных для слуха: дорсальное и вентральное ядро улитки и верхняя олива. Также здесь показана нижняя олива, важная для двигательного контроля, и ядро шва, важное для регуляции боли, настроения и бодрствования.

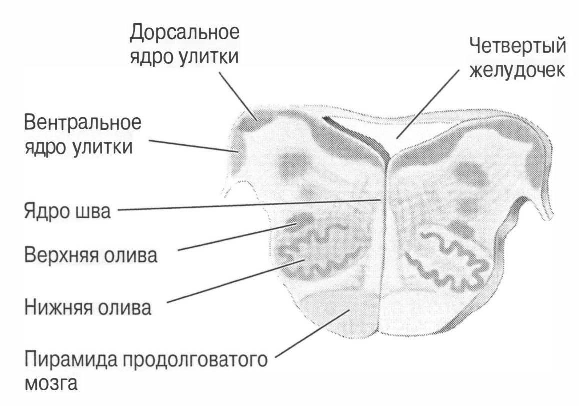


Рис. 34. Ростральная часть продолговатого мозга

Поперечный срез 8: средняя часть продолговатого мозга

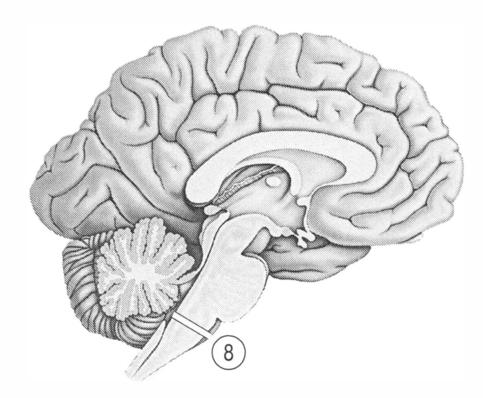


Рис. 35. Поперечный срез 8

Средняя часть продолговатого мозга (рис. 36) содержит несколько структур, показанных на предыдущем срезе. Обратите внимание на новую структуру, медиальный лемниск (от лат. “лента”). Медиальный лемниск несет к таламусу аксоны, содержащие информацию о соматической чувствительности. Вкусовое ядро, часть более крупного ядра одиночного тракта, обеспечивает ощущение вкуса. Вестибулярное ядро отвечает за чувство равновесия.

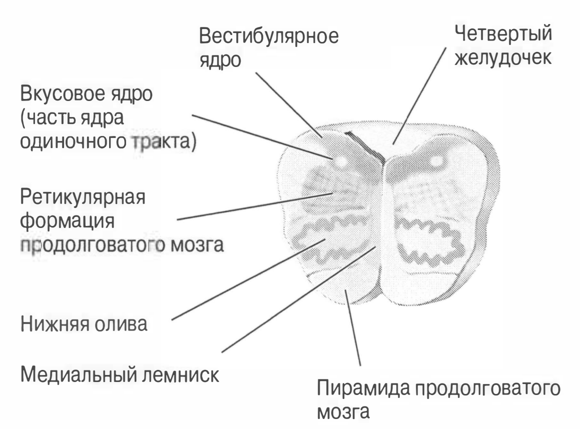


Рис. 36. Средняя часть продолговатого мозга

Поперечный срез 9: переход продолговатого мозга в спинной

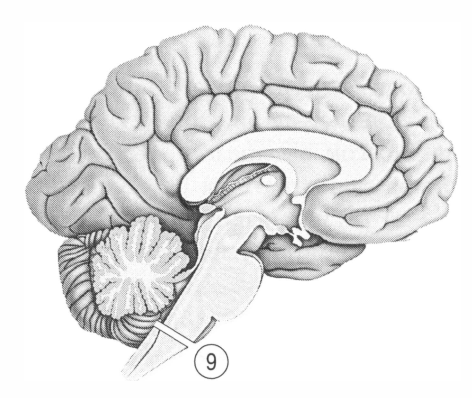


Рис. 37. Поперечный срез 9

Там, где заканчивается продолговатый мозг, заканчивается и четвертый желудочек, замещаясь центральным каналом спинного мозга (рис. 38). Обратите внимание на ядра задних столбов, которые принимают соматическую чувствительную информацию от спинного мозга. Аксоны ядер обоих задних столбов пересекаются друг с другом и поднимаются к таламусу в составе медиальных лемнисков.

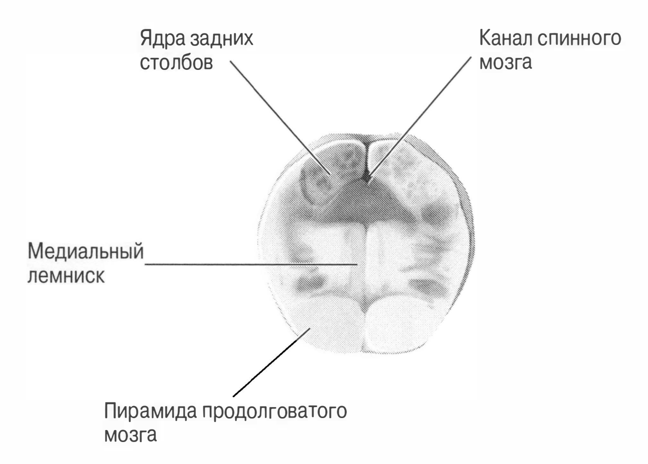


Рис. 38. Переход продолговатого мозга в спинной

СПИННОЙ МОЗГ

Задняя поверхность спинного мозга и спинномозговых нервов

Спинной мозг проходит внутри позвоночного столба. Спинномозговые нервы, часть соматической периферической нервной системы, связываются со спинным мозгом в вырезках между соседними позвонками (рис. 39). Вид позвонков зависит от их расположения. В шее позвонки имеют нумерацию от 1 до 7 и называются *шейными позвонками*. Позвонки, которые соединяются с ребрами, называются *грудными* и пронумерованы от 1 до 12. Пять позвонков в нижней части спины называются *поясничными позвонками*, а те, что входят в состав таза, называются *крестцовыми*. Обратите внимание, что спинномозговые нервы и связанные с ними сегменты носят названия соответствующих им позвонков (выясните, как восемь шейных сегментов относятся к семи шейным позвонкам). Также обратите внимание, что спинной мозг взрослого человека заканчивается на уровне третьего поясничного позвонка. Такое расхождение возникает вследствие того, что спинной мозг после рождения не растет в длину, в отличие от позвоночного столба. Пучки спинномозговых нервов следуют в спинномозговом канале поясничного и крестцового отделов позвоночника и называются *конским хвостом*.

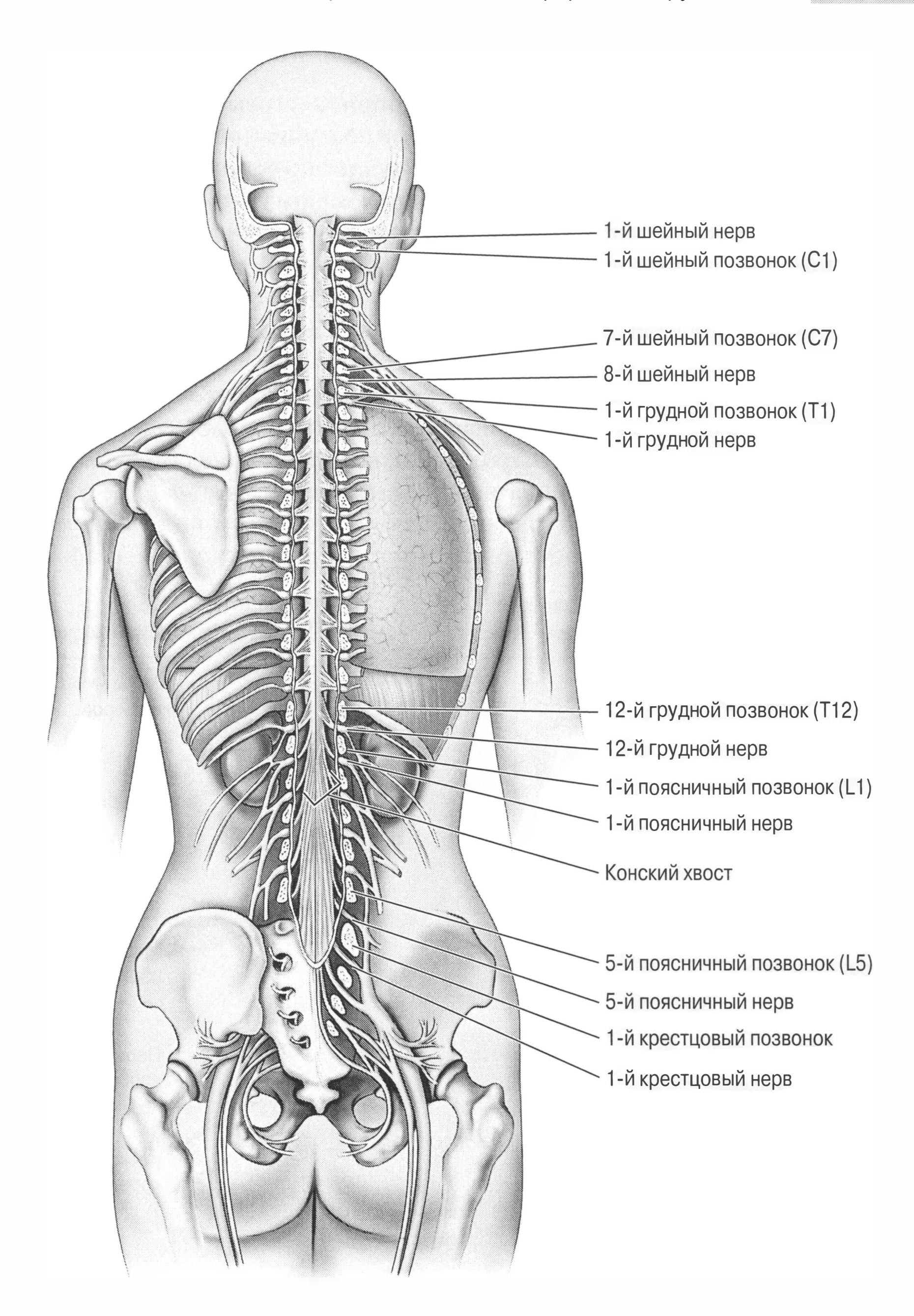


Рис. 39. Спинномозговые нервы

Переднебоковая поверхность

В этой проекции хорошо видно, как спинномозговые нервы связаны со спинным мозгом и как устроены мозговые оболочки (рис. 40). Проникая в вырезку, нерв делится на два корешка. Задние корешки несут чувствительные аксоны нейронов, тела которых расположены в спинальных ганглиях. Передние корешки несут двигательные аксоны из серого вещества передних столбов спинного мозга. В центре спинного мозга расположено серое вещество в форме бабочки, содержащее тела нейронов. Серое вещество спинного мозга делится на задние, передние и боковые рога. Обратите внимание, как различается организация серого и белого вещества в спинном и в головном мозге. В переднем мозге серое вещество окружает белое вещество, а в спинном мозге все наоборот. Толстая оболочка из белого вещества, состоящего из длинных аксонов, которые проходят вверх и вниз по спинному мозгу, делится на три пары столбов: задние, боковые и передние столбы.

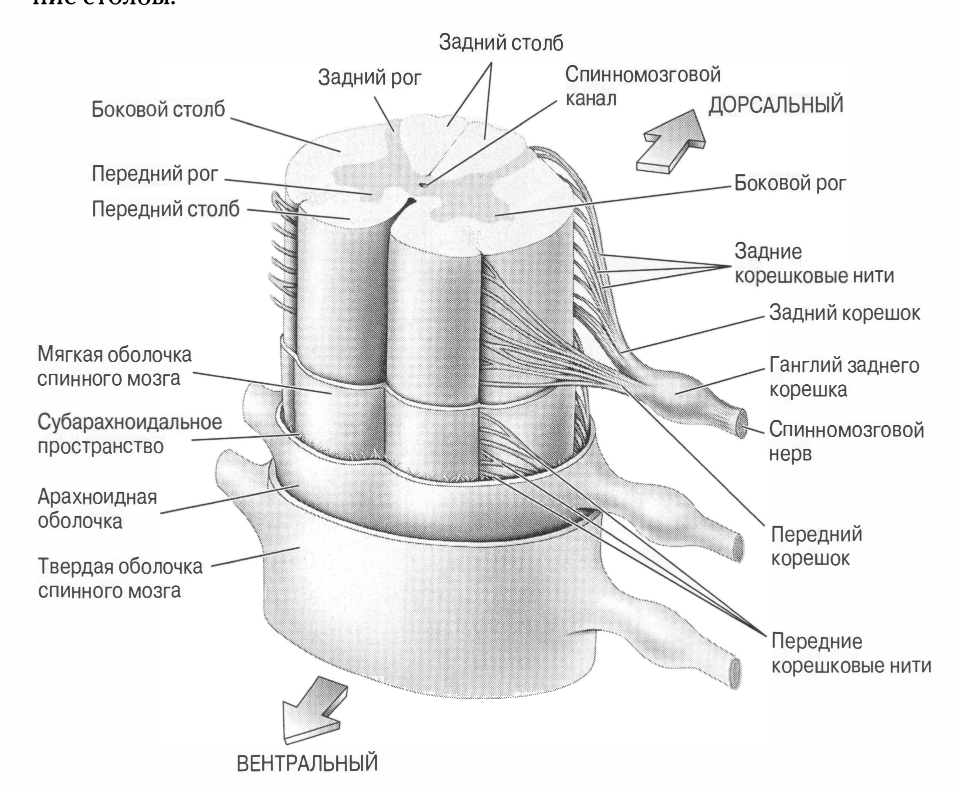


Рис. 40. Спинномозговые нервы

Анатомия поперечных срезов

На данном срезе отмечены некоторые важные пути аксонов, проходящие вверх и вниз по спинному мозгу (рис. 41). Слева показаны основные восходящие чувствительные пути. Обратите внимание, что весь задний столб содержит чувствительные аксоны, восходящие к мозгу. Этот путь важен для осознанной оценки прикосновений. Спиноталамический тракт несет информацию о болезненных стимулах и температуре, имеющих отношение к соматической чувствительной системе. Справа показаны некоторые нисходящие пути, важные для контроля движений. В названиях трактов конкретно указаны места их начала и окончания (например, вестибулоспинальный тракт начинается в вестибулярном ядре продолговатого мозга и заканчивается в спинном мозге). Обратите внимание, что нисходящие тракты проходят по двум путям: вентромедиальному и латеральному. Латеральный путь несет команды к выполнению произвольных движений, особенно конечностей. Вентромедиальный путь принимает участие главным образом в поддержании осанки и в некоторых рефлекторных движениях.

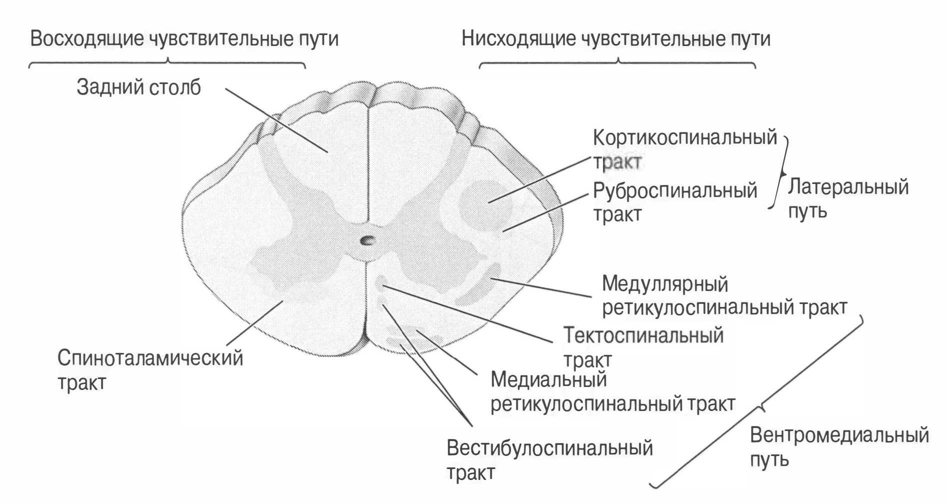


Рис. 41. Поперечный срез спинного мозга

АВТОНОМНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Помимо соматической ПНС, которая отвечает главным образом за контроль произвольных движений и осознанную кожную чувствительность, существует также висцеральная ПНС, отвечающая за регуляцию деятельности внутренних органов, желез и сосудов. Из-за того, что эта регуляция происходит автоматически, без непосредственного сознательного контроля, эту систему также называют *автономной нервной системой*, или *АНС*. Она состоит из двух отделов — *симпатического* и *парасимпатического*.

На рис. 43 показан вид полостей тела в сагиттальном разрезе на уровне глаза (схема разреза показана на рис. 42). Обратите внимание на спинной мозг, заключенный в толстую оболочку из соединительной ткани. Видно, как от спинного мозга отходят спинномозговые нервы. Обратите внимание, что симпатический отдел АНС состоит из цепи ганглиев, проходящих по обе стороны и вдоль позвоночного столба. Эти ганглии связаны со спинномозговыми нервами, друг с другом и с огромным количеством внутренних органов. Парасимпатический отдел АНС устроен немного иначе. Львиная доля парасимпатической иннервации внутренних органов исходит от блуждающего нерва, одного из черепных нервов, выходящего из продолговатого мозга. Другим крупным источником парасимпатических волокон являются крестцовые спинномозговые нервы.

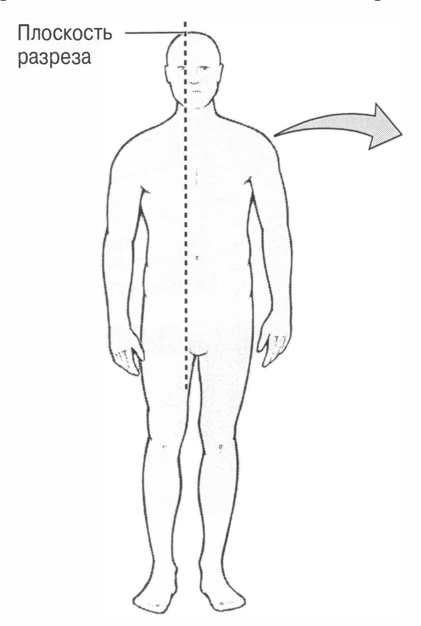


Рис. 42. Сагиттальный разрез на уровне глаза

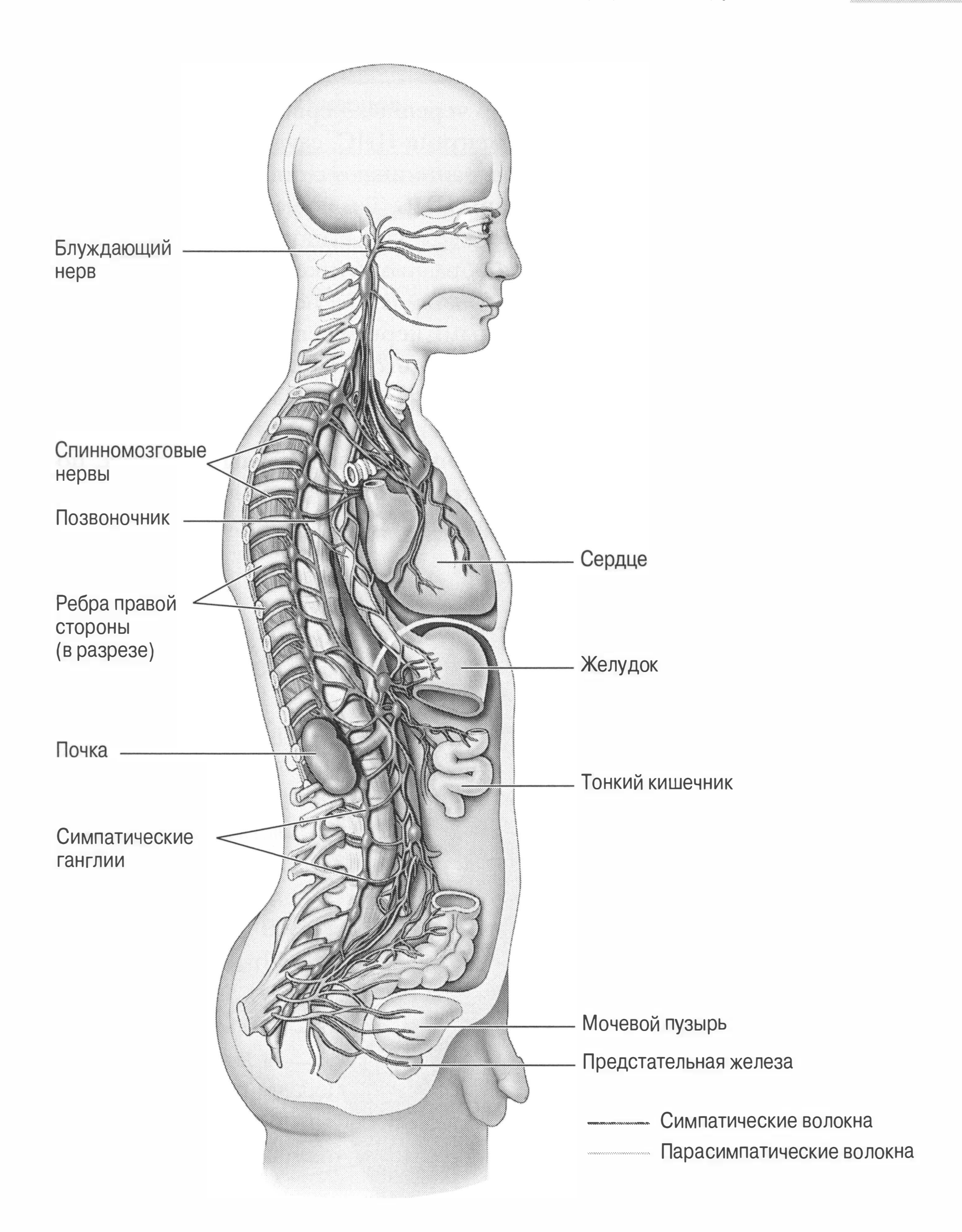


Рис. 43. Полости тела в сагиттальном разрезе на уровне глаза

ЧЕРЕПНЫЕ НЕРВЫ

Из основания мозга отходят 12 пар черепных нервов. Первые две пары нервов на самом деле являются элементами ЦНС, служащими для обеспечения обоняния и зрения. Остальные напоминают спинномозговые нервы в том смысле, что они содержат аксоны ПНС. Тем не менее на рис. 44 показано, что один нерв часто может иметь волокна, выполняющие различные функции. Знание нервов и их разнообразных функций является ценным помощником в диагностике большого количества неврологических нарушений. Важно понимать, что с черепными нервами связаны определенные ядра среднего мозга, моста и продолговатого мозга. Примерами служат вестибулярное ядро и ядро улитки, которые принимают информацию от VIII черепного нерва – преддверно-улиткового. Обратите внимание, что многие ядра черепных нервов не указаны и не подписаны на срезах, потому что их функции не рассматривается подробно в данной книге. Перечень черепно-мозговых нервов и их функций приведен в табл. 1.

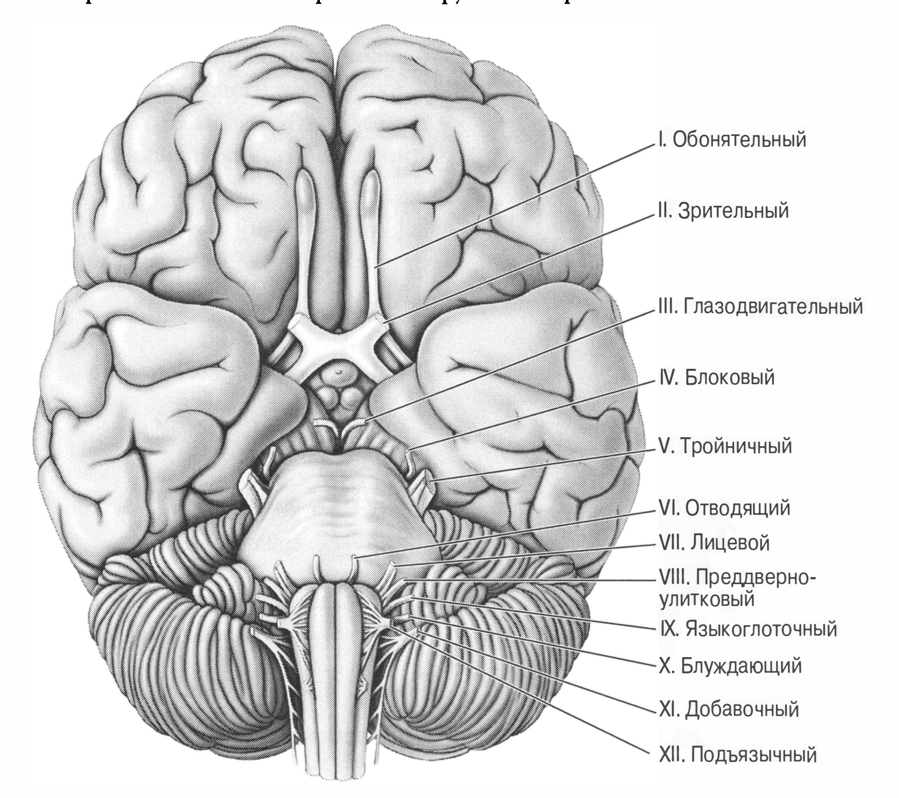


Рис. 44. Черепно-мозговые нервы

Таблица 1. Черепно-мозговые нервы и их функции

Номер и название нерва	***Тип аксонов***	***Важнейшие функции***
I. Обонятельный	Особые чувствительные	Обоняние
II. Зрительный	Особые чувствительные	Зрение
III. Глазодвигательный	Соматические двигательные	Движения глаза и века
	Висцеральные двигательные	Парасимпатический контроль диаметра зрачка
IV. Блоковый	Соматические двигательные	Движения глаза
V. Тройничный	Соматические чувствительные	Осязание (лицо)
	Соматические двигательные	Движения жевательных мышц
VI. Отводящий	Соматические двигательные	Движения глаз
VII. Лицевой	Соматические чувствительные	Движения мимических мышц лица
	Особые чувствительные	Ощущение вкуса передними двумя третями языка
VIII. Преддверно-улитковый	Особые чувствительные	Слух и равновесие
IX. Языкоглоточный	Соматические двигательные	Движения мышц глотки (ротоглотки)
	Висцеральные двигательные	Парасимпатический контроль слюнных желез
	Особые чувствительные	Ощущение вкуса задней третью языка
	Висцеральные чувствительные	Изменение кровяного давления в аорте
X. Блуждающий	Висцеральные двигательные	Парасимпатический контроль сердца, легких и органов брюшной полости
	Висцеральные чувствительные	Ощущение боли из внутренних органов
	Соматические двигательные	Движения мышц глотки (ротоглотки)
XI. Добавочный	Соматические двигательные	Движения мышц глотки и шеи
XII. Подъязычный	Соматические двигательные	Движения языка

КРОВОСНАБЖЕНИЕ МОЗГА

Вид спереди

Мозг получает кровоснабжение от двух пар артерий: позвоночных и внутренних сонных артерий (рис. 45). Позвоночные артерии сливаются у основания моста, образуя непарную базилярную артерию. На уровне среднего мозга базилярная артерия делится на правую и левую верхние мозжечковые и задние мозговые артерии. Обратите внимание, что задние мозговые ветви имеют ветви, называемые *задними соединительными артериями*, которые соединяют их с внутренними сонными артериями. Внутренние сонные артерии разветвляются, давая начало передним и средним мозговым артериям. Таким образом, в основании мозга существует замкнутый круг связанных артерий, образованный из задних мозговых, задних соединительных артерий, внутренних сонных, передних мозговых и передней соединительной артерии. Это кольцо называют *виллизиевым кругом.*

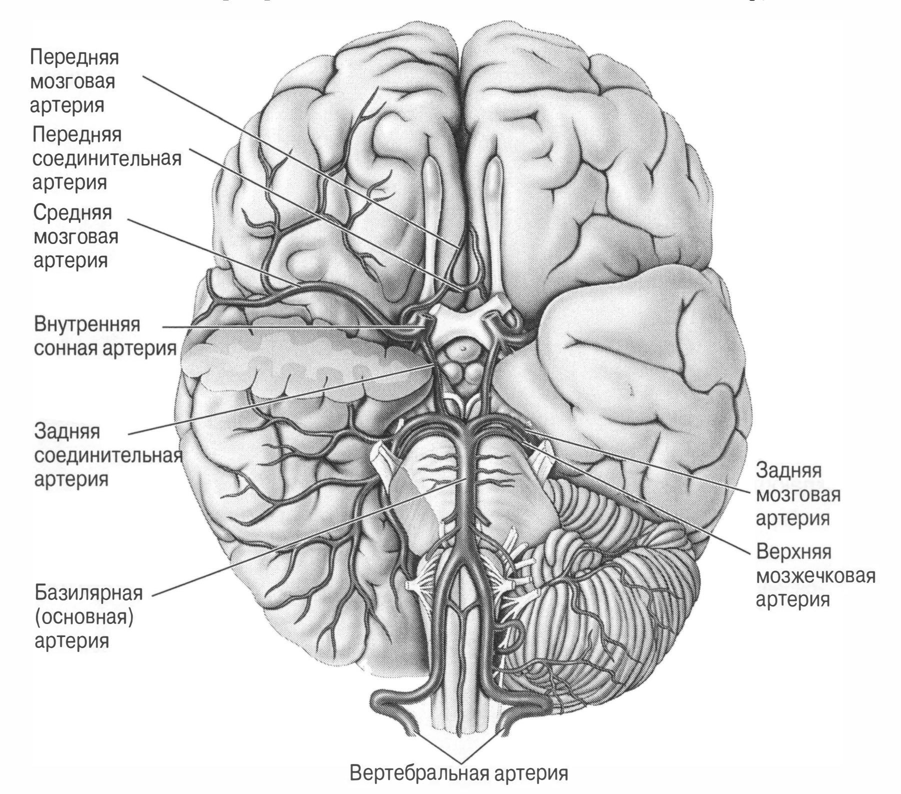


Рис. 45. Схема кровоснабжения мозга (вид спереди)

Вид сбоку

Обратите внимание, что основная часть боковой поверхности мозга снабжается кровью от средней мозговой артерией (рис. 46). Эта артерия также питает глубокие структуры в основании переднего мозга.

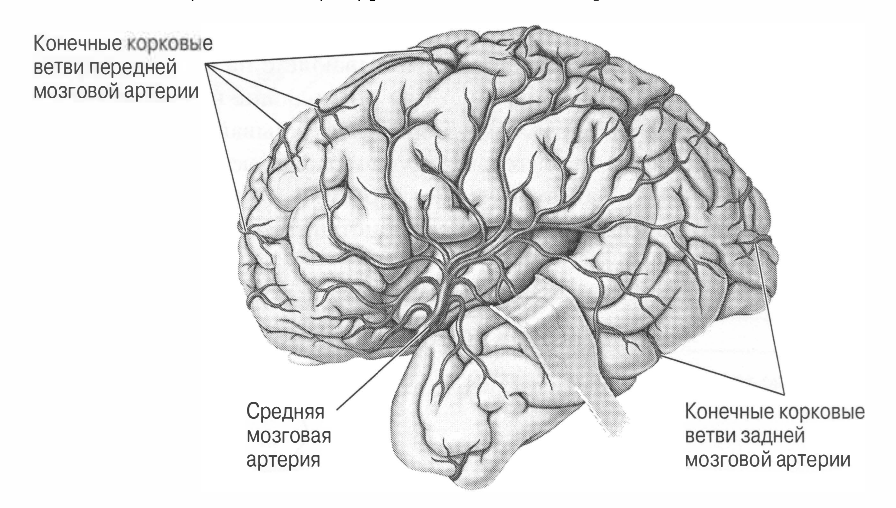


Рис. 46. Схема кровоснабжения мозга (вид сбоку)

Вид изнутри (ствол мозга удален)

Основная часть медиальной стенки полушария мозга снабжается из бассейна передней мозговой артерии (рис. 47). Задняя мозговая артерия снабжает кровью медиальную стенку затылочной доли и нижнюю поверхность височной доли.

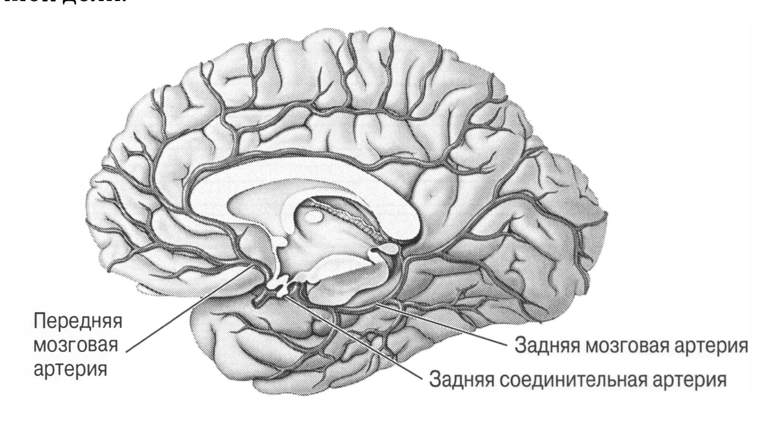


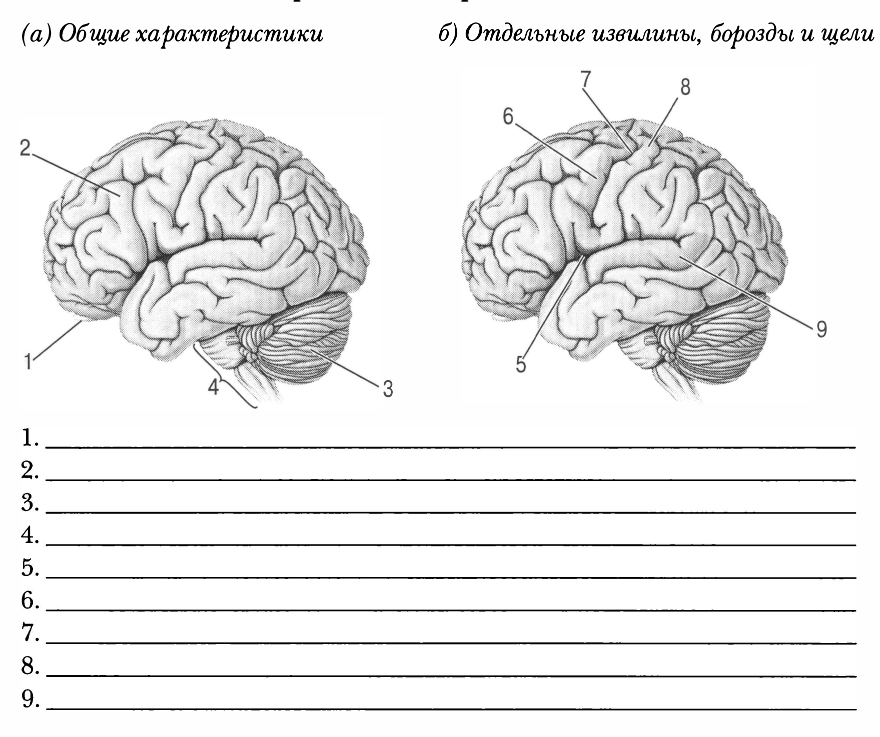
Рис. 47. Схема кровоснабжения мозга (вид изнутри)

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Этот набор заданий разработан, чтобы помочь вам закрепить знания о нейроанатомии, которые вы получили, прочитав предыдущие главы. В заданиях предложены копии изображений, которые вы уже видели, но вместо подписей мы поставили пронумерованные выносные линии (расположенные по часовой стрелке), указывающие на соответствующие структуры. Проверьте свои знания, вписав подходящие названия в пустых строках. Чтобы проверить свои знания, не подглядывайте. Опыт показывает, что такая техника значительно улучшает эффективность процесса обучения и запоминание анатомических терминов. Знание терминологии сослужит вам хорошую службу, когда вы приступите к изучению функционального устройства мозга.

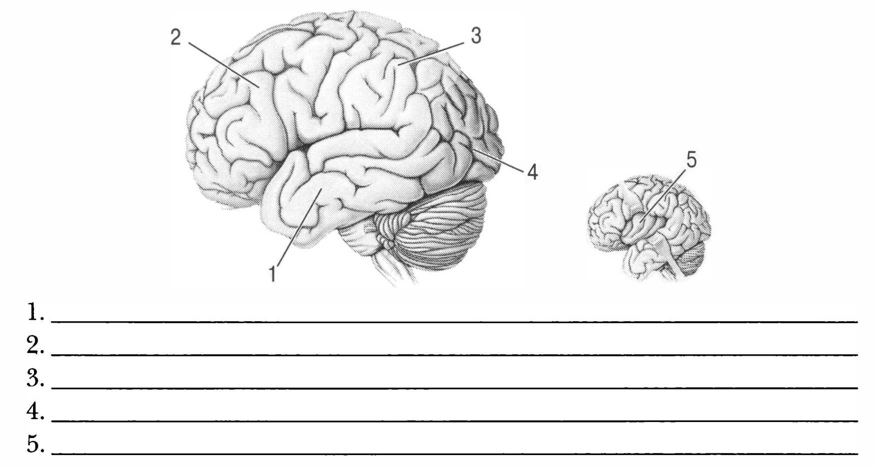
Латеральная поверхность мозга

(а) Общие характеристики *б) Отдельные извилины, борозды и щели*



1. ______________________________
2. ______________________________
3. ______________________________
4. ______________________________
5. ______________________________
6. ______________________________
7. ______________________________
8. ______________________________
9. ______________________________

(в) Доли мозга и островок



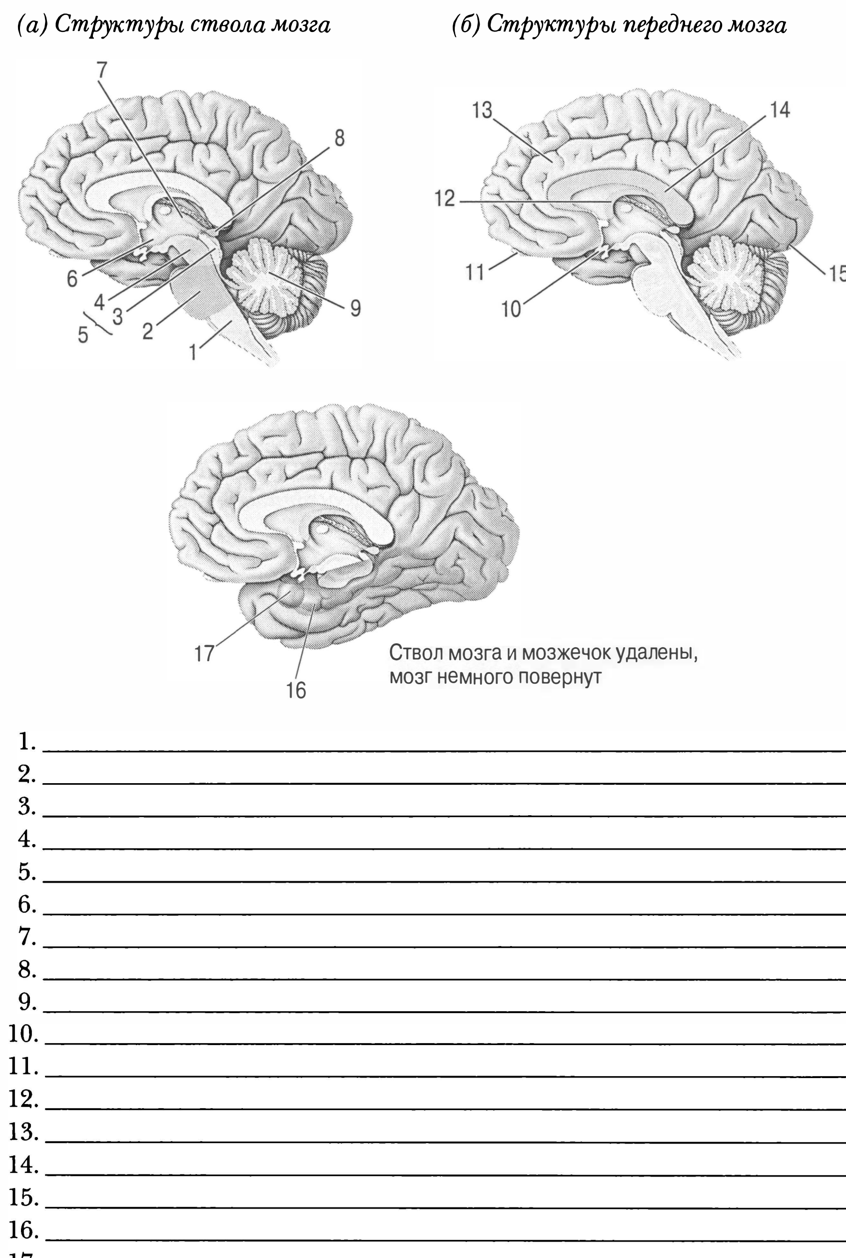
1. ______
2. ______
3. ______
4. ______
5. ______

(г) Основные чувствительные, двигательные и ассоциативные зоны коры

6. ______
7. ______
8. ______
9. ______
10. ______
11. ______
12. ______
13. ______
14. ______
15. ______

Медиальная поверхность мозга

(а) Структуры ствола мозга *(б) Структуры переднего мозга*



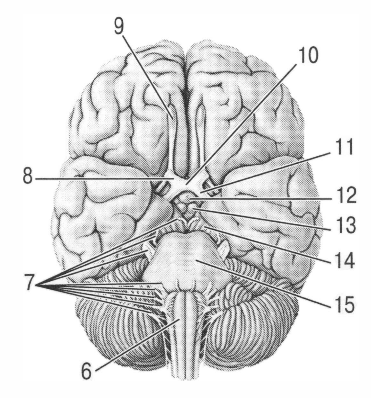
1. ____
2. ____
3. ____
4. ____
5. ____
6. ____
7. ____
8. ____
9. ____
10. ____
11. ____
12. ____
13. ____
14. ____
15. ____
16. ____
17. ____

(в) Желудочки мозга

Ствол мозга и мозжечок удалены, мозг немного повернут

1. ______________________________
2. ______________________________
3. ______________________________
4. ______________________________
5. ______________________________

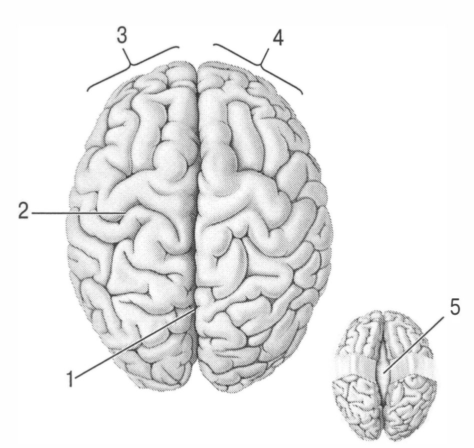
Вентральная поверхность мозга



6. ______________________________
7. ______________________________
8. ______________________________
9. ______________________________
10. ______________________________
11. ______________________________
12. ______________________________
13. ______________________________
14. ______________________________
15. ______________________________

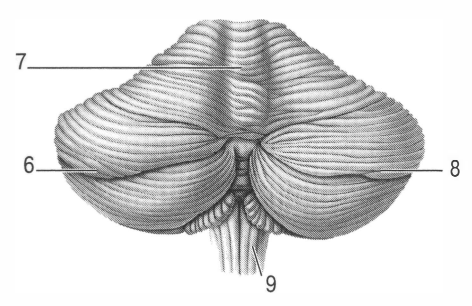
Тыльная поверхность мозга

(а) Большой мозг



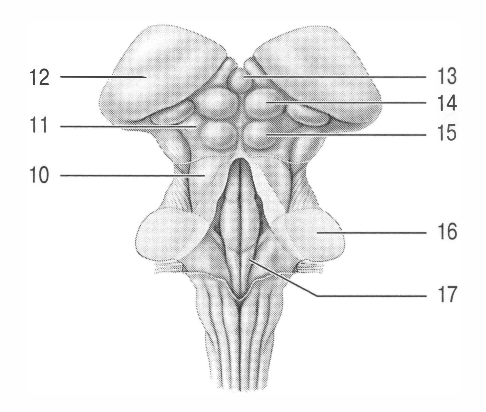
1. ______________________________
2. ______________________________
3. ______________________________
4. ______________________________
5. ______________________________

(б) Большой мозг удален



6. ______________________________
7. ______________________________
8. ______________________________
9. ______________________________

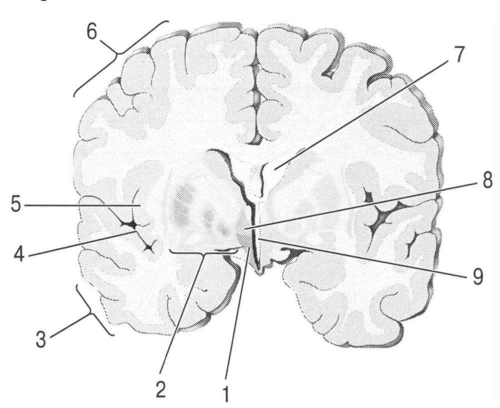
(в) Большой мозг и мозжечок удалены



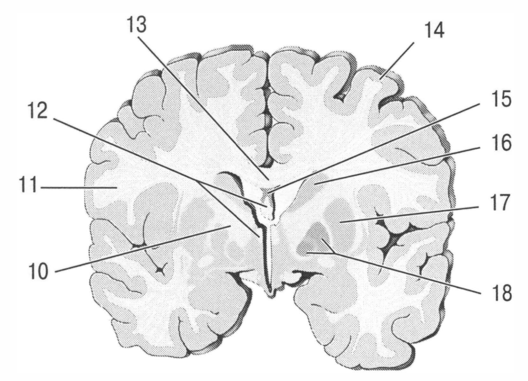
10. ______________________________
11. ______________________________
12. ______________________________
13. ______________________________
14. ______________________________
15. ______________________________
16. ______________________________
17. ______________________________

Передний мозг на уровне соединения таламуса с конечным мозгом

(а) Общие характеристики



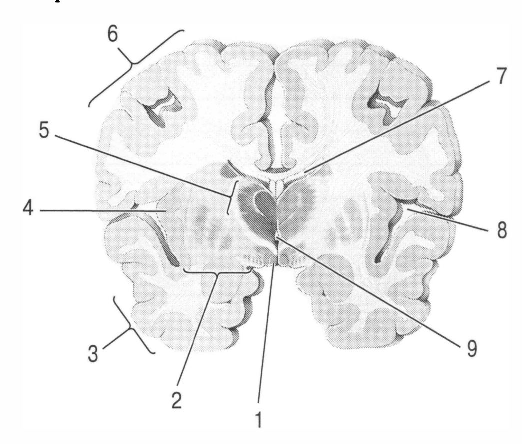
(б) Избранные группы клеток и волокон



1. ______________________________
2. ______________________________
3. ______________________________
4. ______________________________
5. ______________________________
6. ______________________________
7. ______________________________
8. ______________________________
9. ______________________________
10. ______________________________
11. ______________________________
12. ______________________________
13. ______________________________
14. ______________________________
15. ______________________________
16. ______________________________
17. ______________________________
18. ______________________________

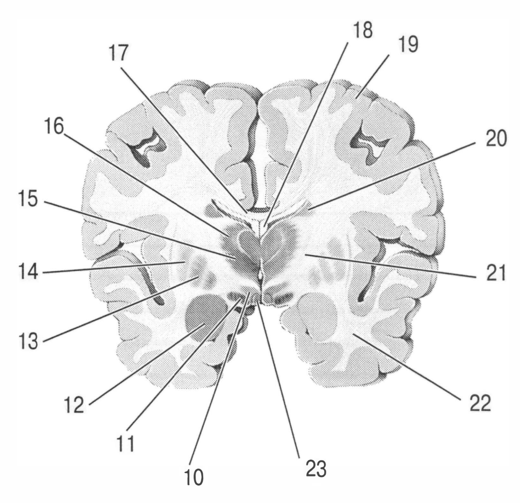
Передний мозг посередине таламуса

(а) Общие характеристики



1. ______________________________
2. ______________________________
3. ______________________________
4. ______________________________
5. ______________________________
6. ______________________________
7. ______________________________
8. ______________________________
9. ______________________________

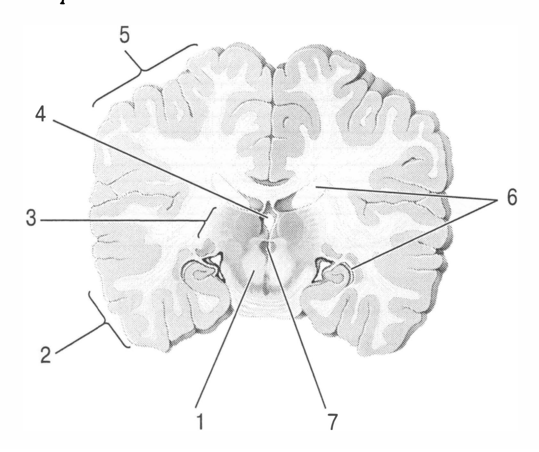
(б) Избранные группы клеток и волокон



10. ______________________________
11. ______________________________
12. ______________________________
13. ______________________________
14. ______________________________
15. ______________________________
16. ______________________________
17. ______________________________
18. ______________________________
19. ______________________________
20. ______________________________
21. ______________________________
22. ______________________________
23. ______________________________

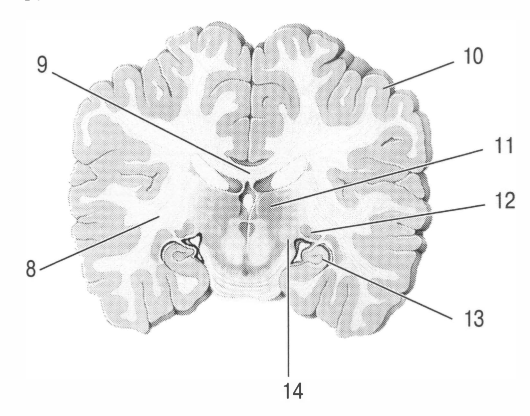
Передний мозг на уровне соединения таламуса со средним мозгом

(а) Общие характеристики



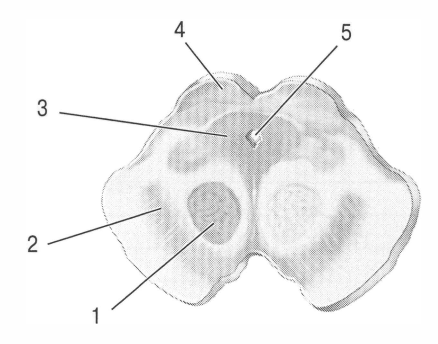
1. ______________________________
2. ______________________________
3. ______________________________
4. ______________________________
5. ______________________________
6. ______________________________
7. ______________________________

(б) Избранные группы клеток и волокон



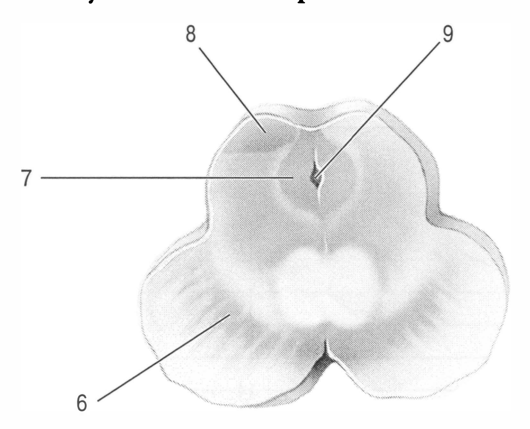
8. ______________________________
9. ______________________________
10. ______________________________
11. ______________________________
12. ______________________________
13. ______________________________
14. ______________________________

Ростральная часть среднего мозга



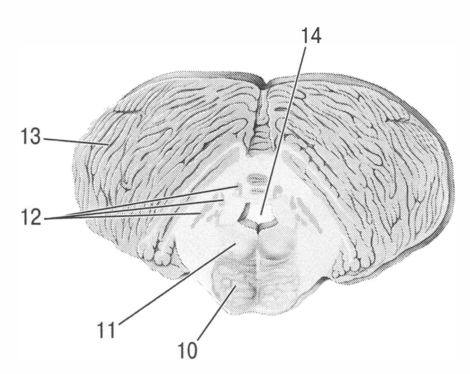
1. ______________________________
2. ______________________________
3. ______________________________
4. ______________________________
5. ______________________________

Каудальная часть среднего мозга



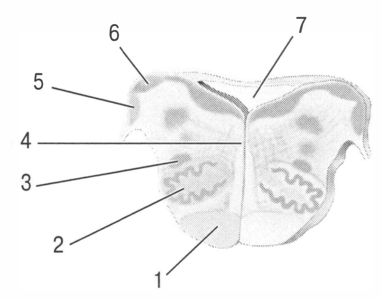
6. ______________________________
7. ______________________________
8. ______________________________
9. ______________________________

Мост и мозжечок

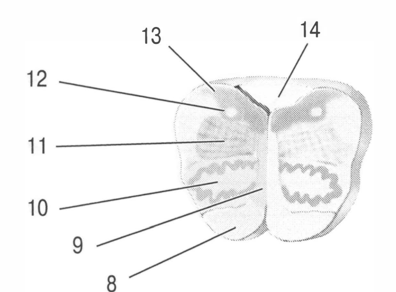


10. ______________________________
11. ______________________________
12. ______________________________
13. ______________________________
14. ______________________________

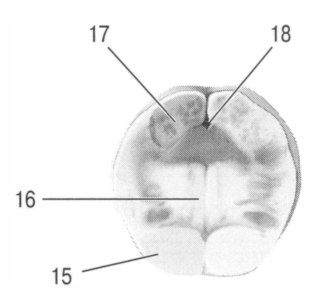
Ростральная часть продолговатого мозга



Средняя часть продолговатого мозга

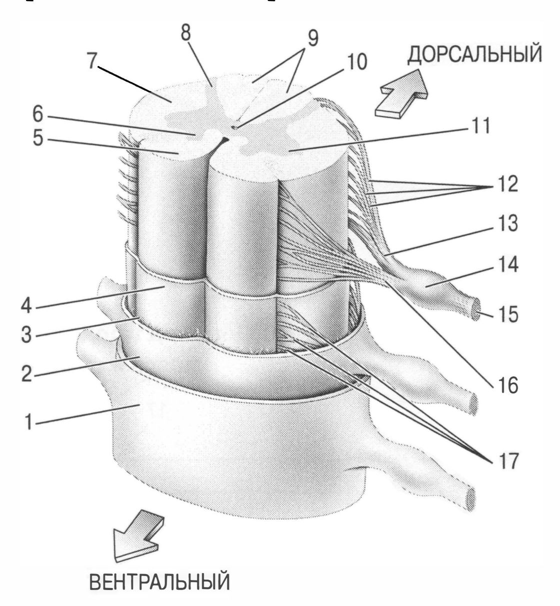


Переход продолговатого мозга в спинной



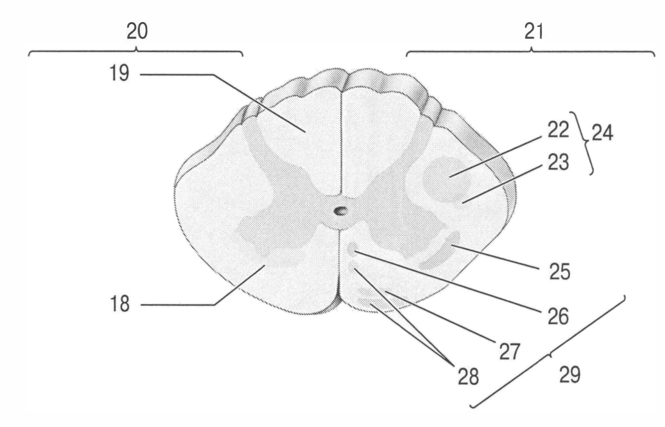
1. ______________________________
2. ______________________________
3. ______________________________
4. ______________________________
5. ______________________________
6. ______________________________
7. ______________________________
8. ______________________________
9. ______________________________
10. ______________________________
11. ______________________________
12. ______________________________
13. ______________________________
14. ______________________________
15. ______________________________
16. ______________________________
17. ______________________________
18. ______________________________

Переднебоковая поверхность спинного мозга



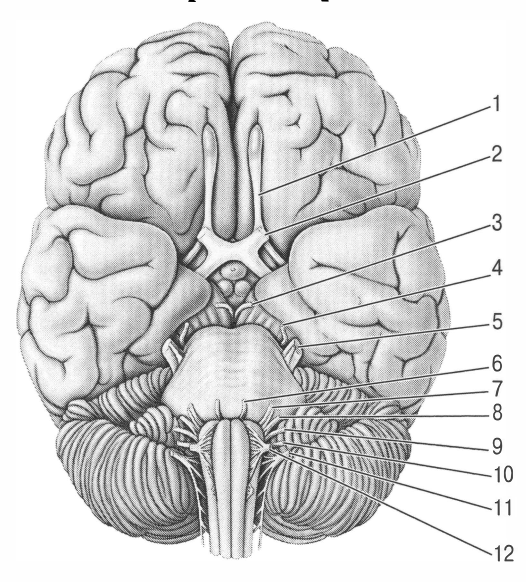
1. ____________________
2. ____________________
3. ____________________
4. ____________________
5. ____________________
6. ____________________
7. ____________________
8. ____________________
9. ____________________
10. ____________________
11. ____________________
12. ____________________
13. ____________________
14. ____________________
15. ____________________
16. ____________________
17. ____________________

Анатомия поперечных срезов спинного мозга



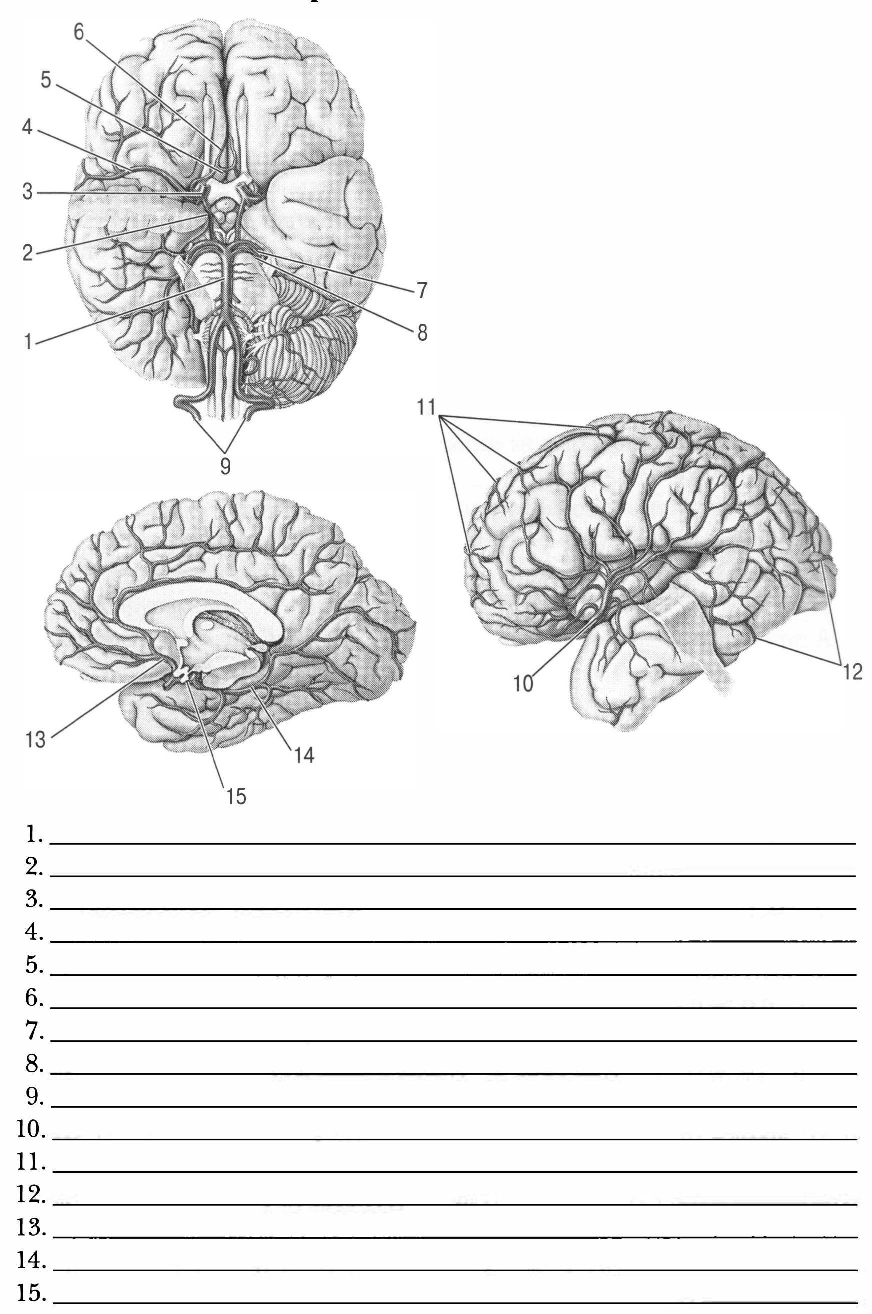
18. ______________________________
19. ______________________________
20. ______________________________
21. ______________________________
22. ______________________________
23. ______________________________
24. ______________________________
25. ______________________________
26. ______________________________
27. ______________________________
28. ______________________________
29. ______________________________

Черепные нервы



1. ______________________________
2. ______________________________
3. ______________________________
4. ______________________________
5. ______________________________
6. ______________________________
7. ______________________________
8. ______________________________
9. ______________________________
10. ______________________________
11. ______________________________
12. ______________________________

Кровоснабжение мозга



1. ____________________
2. ____________________
3. ____________________
4. ____________________
5. ____________________
6. ____________________
7. ____________________
8. ____________________
9. ____________________
10. ____________________
11. ____________________
12. ____________________
13. ____________________
14. ____________________
15. ____________________

Глоссарий



G-белок Подмембранный белок, который при активации мембранных рецепторов связывается с гуанозинтрифосфатом (ГТФ). Активные G-белки способны стимулировать или угнетать другие мембранные белки.

Абсолютный рефрактерный период. Период времени, измеряемый от начала потенциала действия, на протяжении которого не может быть вызван новый потенциал действия.

Автономная нервная система (АНС). Система центральных и периферических нервов, иннервирующих внутренние органы, сердечно-сосудистую систему и железы; также называется висцеральной ПНС. АНС состоит из симпатического, парасимпатического и кишечного отдела.

Авторадиография. Метод визуализации мест радиоактивного излучения на срезах тканей.

Авторецептор. Рецептор пресинаптической оболочки терминали аксона, чувствительный к нейромедиатору, выделяемому из этой терминали.

Агонист рецептора. Вещество, которое связывается с рецептором и активирует его функцию.

Аденилатциклаза. Фермент, который катализирует превращение АТФ в циклический АМФ, выполняющий роль вторичного посредника.

Аденозинтрифосфат (АТФ). Молекула, которая служит клеточным источником энергии. Гидролиз АТФ с получением аденозиндифосфата (АДФ) высвобождает энергию, которая питает большинство биохимических процессов нейрона. В митохондриях АДФ снова превращается в АТФ.

Аденозинтрифосфат (АТФ). Молекула, которая служит клеточным источником энергии. Гидролиз АТФ с получением аденозиндифосфата (АДФ) высвобождает энергию, которая питает большинство биохимических процессов нейрона. В митохондриях АДФ снова превращается в АТФ.

Адреналин. Катехоламиновый нейромедиатор, синтезируемый из норадреналина; другое название *эпинефрин.*

Аксон. Нейрит, который специализируется на проведении нервных импульсов, или потенциалов действия, обычно от тела нейрона.

Аксонный бугорок. Начало аксона.

Аксонный транспорт. Процесс перемещения веществ по аксону.

Активная зона. Пресинаптическая мембранная дифференциация, которая служит местом высвобождения нейромедиатора.

Аминокислота. Химический строительный блок для производства молекул белков, что содержит центральный атом углерода, аминогруппу, карбоксильную группу и вариабельную R-группу.

АМРА-рецептор. Ионотропный рецептор глутамата, передающий быстрые возбуждающие сигналы в синапсах нервной системы позвоночных.

Анион. Отрицательно заряженный ион. *См. также* Катион.

Антагонист рецептора. Вещество, которое связывается с рецептором и угнетает его функцию.

Антеградный транспорт. Аксонный транспорт веществ от тела нейрона к терминалям аксона.

Астроцит. Клетка глии в мозге, которая поддерживает нейроны и регулирует внеклеточную концентрацию ионов и химических веществ.

Афферентный. Указывает направление передачи информации аксонами — *к* определенной точке.

Ацетилхолин (АХ). Амин, который служит нейромедиатором во многих синапсах периферической и центральной нервной системы, включая нейромышечные синапсы.

Барбитураты. Класс лекарственных средств с успокаивающим, общим обезболивающим и противосудорожным эффектом; барбитураты действуют частично за счет связывания рецепторов ГАМК и продления их ингибирующего воздействия.

Бесшипиковый нейрон. Нейрон, у дендритов которого отсутствуют шипы.

Белое вещество. Собирательный термин для всех аксонов центральной нервной системы. При свежем вскрытии мозга аксоны выглядят беловатыми. *См. также* Серое вещество.

Бензодиазепины. Класс препаратов с анксиолитическим, успокоительным, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами; действует благодаря связыванию рецепторов ГАМК и продлению их ингибирующих воздействий.

Биполярный нейрон. Нейрон с двумя нейритами.

Большой мозг. Самая крупная часть переднего мозга, называемая также *конечным мозгом.*

Борозда. Углубление на поверхности мозга, расположенное между двумя соседними извилинами.

Венечная плоскость. Анатомическая плоскость, разделяющая нервную систему на переднюю и заднюю части.

Вентральный. Анатомическое направление, указывающее в сторону живота.

Височная доля. Область мозга, расположенная под височной костью.

Висцеральная ПНС. Часть периферической нервной системы, иннервирующая внутренние органы, кровеносные сосуды и железы; иначе именуемая *автономной ПНС.*

Внутреннее сопротивление. Электрическое сопротивление, возникающее при прохождении тока по проводу или нейриту, отображается символом r_b.

Внутренняя капсула. Большая совокупность аксонов, соединяющих конечный мозг с промежуточным мозгом.

Водопровод мозга. Канал, расположенный в среднем мозге и заполненный спинномозговой жидкостью.

Возбудимая мембрана. Любая мембрана, способная генерировать потенциал действия. Мембраны аксонов и мышечных клеток являются возбудимыми.

Возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП). Потенциал деполяризации постсинаптической мембраны, вызываемый нейромедиаторами, высвобождаемыми в синапс.

Воротный механизм. Свойство ионных каналов, позволяющее им открываться и закрываться в зависимости от изменений микроокружения в данном участке мембраны.

Временная суммация. Комбинирование возбуждающих постсинаптических потенциалов, возникших быстрой чередой в одном синапсе. *См. также* Пространственная суммация.

Вставочный нейрон. Любой нейрон, не являющийся чувствительным или двигательным; также этот термин описывает нейрон ЦНС, аксон которого не покидает пределы структуры, в которой он расположен.

Вторичный посредник. Химический сигнал с коротким периодом жизни в цитозоле, который способен запускать биохимические реакции. Образование вторичного посредника обычно стимулируется первичным посредником (гормоном или нейромедиатором), воздействующим на рецепторы, сопряженные с G-белком на поверхности клетки. Представителями вторичных посредников являются циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и инозитол-1,4,5-трифосфат ($ИФ_3$).

ГАМК-эргический. В отношении нейронов или синапсов, вырабатывающих либо высвобождающих гамма-аминомасляную кислоту.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Аминокислота, синтезируемая из глутамата; основной тормозящий нейромедиатор центральной нервной системы.

Ганглий. Объединение нейронов в периферической нервной системе.

Гематоэнцефалический барьер. Особенность стенок капилляров мозга, которая не позволяет веществам из крови переходить в межклеточное пространство мозга.

Ген. Единица наследственности; последовательность белка, кодирующая один белок или полипептид.

Генная инженерия. Манипуляции с геномом организма путем внедрения или удаления фрагментов ДНК.

Геном. Совокупность генетического материала организма.

Гибридизация *in situ*. Метод локализации цепей иРНК в клетке.

Гипоталамус. Передняя часть промежуточного мозга, задействованная в управлении автономной нервной системой и гипофизом.

Гиппокамп. Область коры мозга, которая медиально прилегает к обонятельной коре. У людей гиппокамп расположен в височной доле и играет важную роль в обучении и памяти, а также в гипоталамо-гипофизарной регуляции.

Гистология. Микроскопическое изучение структуры тканей.

Гладкий эндоплазматический ретикулум (гладкий ЭР). Клеточная органелла, окруженная оболочкой, гетерогенная по структуре и выполняющая различные функции в зависимости от расположения.

Глицин (Гли). Аминокислота; тормозящий нейромедиатор в некоторых зонах ЦНС.

Глия (клетка глии). См. *Олигодендроцит.*

Глутамат (Глу). Аминокислота; главный возбуждающий нейромедиатор центральной нервной системы.

Глутамат-зависимый ионный канал. См. *Каинатный рецептор.*

Глутаматэргический. В отношении нейронов или синапсов, вырабатывающих или высвобождающих глутамат.

Горизонтальная плоскость. Анатомическая плоскость, которая разделяет нервную систему на верхнюю и нижнюю часть.

Градиент концентрации. Разность концентрации между двумя регионами; градиент концентрации ионов по разные стороны оболочки нейрона определяет его мембранный потенциал.

Двигательная конечная пластинка. Постсинаптическая мембрана в нейромышечном синапсе.

Дендрит. Нейрит, который специализируется на получении информации от других нейронов.

Дендритное дерево. Совокупность дендритов одного нейрона.

Дендритные шипики (шипы дендритов). Маленькие выпирания оболочки, отходящие от дендритов некоторых нейронов и получающие входящую информацию из синапсов.

Деполяризация. Изменение потенциала мембраны, переводящее ее из состояния покоя (–65 мВ) в менее отрицательно заряженное состояние (0 мВ).

Диацилглицерол (ДАГ). Молекула вторичного посредника, получаемая при воздействии фосфолипазы С на мембранный фосфолипид фосфатидилинозитол-4, 5-бифосфат. ДАГ активирует фермент протеинкиназу С.

Дифференциация. Процесс в эмбриональном развитии, во время которого структуры усложняются, а их функции специализируются.

Диффузия. Движение молекул из области с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией, которое зависит от температуры и приводит к равномерному распределению.

ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота). Двуспиральная молекула, состоящая из комбинации четырех нуклеиновых кислот, которая содержит генетические инструкции для клетки.

Дорсальный. Анатомическое направление, указывающее в сторону спины.

Дофа. Молекула — предшественница дофамина и прочих катехоламинов.

Дофамин (ДА). Катехоламиновый нейромедиатор, синтезируемый из дофы.

Желудочковая система. Совокупность полостей мозга, заполненных спинномозговой жидкостью; включает в себя латеральные желудочки, третий желудочек, водопровод мозга и четвертый желудочек.

Задний корешок. Пучок аксонов чувствительных нейронов, которые отходят от спинномозгового нерва и проникают в заднюю часть спинного мозга. Аксоны заднего корешка несут информацию к спинному мозгу. *См. также* Передний корешок.

Задний мозг. Область мозга, произошедшая из каудального первичного мозгового пузыря; иначе называется ромбовидным мозгом. К заднему мозгу относятся мозжечок, мост и продолговатый мозг.

Задний рог. Задняя часть спинного мозга, состоящая из тел нейронов.

Задний. Анатомическое направление, указывающее в сторону спины или хвоста.

Закон Ома. Соотношение между силой тока (I), напряжением (V) и проводимостью (g): $I = gV$. Поскольку электропроводность является противоположностью сопротивлению (R), закон Ома можно записать как: $V = IR$.

Затылочная доля. Область мозга, расположенная под затылочной костью.

Звездчатая клетка. Нейрон, что характеризуется лучистой, звездообразной формой отхождения отростков.

Зеленый флуоресцентный белок (ЗФБ). Белок, кодируемый геном медузы. При облучении светом с необходимой длиной волны ЗФБ излучает ярко-зеленое свечение, что позволяет визуализировать нейроны, в которых он экспрессируется.

Извилина. Бугорок или выпирание, расположенное между бороздами мозга.

Иммуноцитохимия. Анатомический метод, который использует антитела для изучения расположения молекул внутри клеток.

Ингибитор. Лекарственное или токсичное вещество, которое блокирует нормальное действие белка или биохимического процесса.

Иннервация. Обеспечение входного синаптического сигнала клетке или группе клеток.

Инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ$_3$). Молекула вторичного посредника, которая образуется при воздействии фосфолипазы C на мембранный

фосфолипид инозитол-4,5-дифосфат. $ИФ_3$ вызывает высвобождение ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо.

Информационная РНК (иРНК). Молекула, образованная последовательностью из четырех нуклеиновых кислот, которая переносит из ядра в цитоплазму инструкции по сборке белка.

Ион. Атом или молекула, которая вследствие различного количества электронов и протонов имеет одиночный электрический заряд.

Ионная селективность. Свойство ионного канала: например, калиевые каналы избирательно пропускают ионы K^+, натриевые каналы — исключительно ионы Na^+, кальциевые — Ca^{2+} и т.д.

Ионный канал. Белок, пронизывающий оболочку, который образует пору, позволяющую ионам проходить из одной стороны мембраны на другую.

Ионный насос. Белок, который переносит ионы через оболочку клетки с затратами метаболической энергии.

Ипсилатеральный. Анатомическое направление, указывающее на одноименную сторону от срединной линии.

Каинатный рецептор. Подвид глутаматного рецептора; глутамат-зависимый ионный канал, проницаемый для ионов Na^+ и K^+.

Кальциевый насос. Ионный насос клетки, который выводит из цитозоля ионы Ca^{2+}.

Кальций-кальмодулин-зависимая протеинкиназа (CaMK). Фермент, который среди прочего принимает участие в молекулярных механизмах памяти.

Каналопатия. Генетическое заболевание человека, вызываемое изменениями структуры и функций ионных каналов.

Канальный родопсин-2 (ChR2). Светочувствительный катионный канал, изначально выделенный из зеленых водорослей, который может экспрессироваться нейронами и использоваться для контроля их активности с помощью света.

Капсула. Совокупность аксонов, которые соединяют большой мозг со стволом мозга.

Каскад вторичных посредников. Многоступенчатый процесс, который спрягает активацию рецепторов нейромедиаторов с активацией внутриклеточных ферментов.

Катехоламины. Нейромедиаторы дофамин, норадреналин и адреналин.

Катион. Положительно заряженный ион. *См. также* Анион.

Каудальный. Анатомическое направление, указывающее в сторону хвоста, или назад.

Квантильный анализ. Метод определения количества синаптических пузырьков, выделяющих нейромедиатор во время нормальной синаптической передачи.

Клетка микроглии. Тип клеток глии, которые работают подобно фагоцитам в нервной системе, поглощая мертвые или умирающие нейроны или клетки глии.

Клетка Шванна. Глиальная клетка, которая обеспечивает миелином периферическую нервную систему.

Коллатераль аксона. Ответвление аксона.

Ко-медиатор. Один из двух или более видов нейромедиаторов, выделяемых одной пресинаптической терминалью нерва.

Комиссура (спайка). Совокупность аксонов, соединяющих одну сторону мозга с другой.

Комплекс Гольджи. Органелла, сортирующая и модифицирующая белки, предназначенные для доставки в другие части клетки.

Конечный мозг. Область головного мозга, происходящая от переднего мозга. К структурам конечного мозга относятся полушария мозга, которые содержат кору мозга и основание мозга.

Коннектом. Подробная диаграмма, описывающая синаптические связи нейронов друг с другом.

Константа (постоянная) длины. Параметр, используемый для описания расстояния, на которое может пассивно распространиться изменение потенциала мембраны по проводнику, представленному в виде аксона или дендрита; обозначается символом λ. Константа длины λ — это расстояние, на котором деполяризация снижается до показателя 37% своего изначального значения; она зависит от сопротивления мембраны и внутреннего сопротивления.

Контралатеральный. Анатомическое направление, указывающее на противоположную сторону от указанной.

Кора мозга. Слой серого вещества, расположенный непосредственно под поверхностным слоем большого мозга.

Кора. Любое скопление нейронов, образующих тонкий слой, обычно на поверхности мозга.

Корковое белое вещество. Совокупность аксонов, лежащих непосредственно под корой мозга.

Крыша среднего мозга. Часть среднего мозга, расположенная позади водопровода мозга.

Латеральный (боковой) желудочек. Полость, заполненная спинномозговой жидкостью, расположенная в каждом полушарии мозга.

Латеральный. Анатомическое направление, указывающее в сторону от срединной линии.

Лемниск. Проводящий путь, который протягивается сквозь мозг подобно ленте.

Лобная доля. Область мозга, расположенная кпереди от центральной борозды и под лобной костью.

Локальная фиксация мембранного потенциала (пэтч-клэмп). Метод, позволяющий регистрировать и изучать ионные токи через одиночный ионный канал.

Медиальный. Анатомическое направление, указывающее в сторону к срединной линии.

Мембранная дифференциация. Плотное скопление белков на мембранах по обе стороны синаптической щели.

Мембранное сопротивление. Сопротивление прохождению электрического тока через мембрану; обозначается символом r_m.

Мембранный потенциал покоя. Мембранный потенциал или напряжение мембраны, поддерживаемое клеткой, когда она не генерирует потенциалы действия; также именуется *потенциалом покоя.* Потенциал покоя нейронов составляет около –65 мВ.

Мембранный потенциал. Напряжение оболочки клетки; обозначается символом V_m.

Метаботропный рецептор. Рецептор, сопряженный с G-белком, первичная задача которого заключается в стимуляции внутриклеточной биохимической ответной реакции.

Метод Гольджи. Метод окрашивания ткани мозга, который позволяет видеть нейроны и их отростки; назван в честь своего открывателя, итальянского гистолога Камилло Гольджи (1843–1926).

Метод связывания лиганд. Метод, который использует радиоактивные лиганды рецепторов (агонисты или антагонисты) для определения расположения рецепторов к нейромедиаторам.

Миелин. Покрытие аксонов, образуемое олигодендроцитами в центральной нервной системе и шванновскими клетками в периферической нервной системе.

Микроионофорез. Метод воздействия на клетку очень низкими концентрациями лекарственных веществ или нейромедиаторов.

Микротрубочка. Полимер белка тубулина, образует прямую полую трубку диаметром 20 нм; микротрубочки как элемент цитоскелета играют важную роль в аксонном транспорте.

Микрофиламент. Полимер белка актина, который образует сплетенную цепь диаметром 5 нм; компонент клеточного цитоскелета.

Микроэлектрод. Зонд, используемый для измерения электрической активности клеток. Микроэлектроды имеют очень тонкий конец и могут изготавливаться из пипеток из травленого металла или стекла, заполненных электропроводящими растворами.

Миниатюрный постсинаптический потенциал. Изменение потенциала постсинаптической мембраны, вызванное нейромедиаторами, выделенными из одного синаптического пузырька.

Митохондрия. Органелла, ответственная за клеточное дыхание. Митохондрия генерирует аденозинтрифосфат, используя энергию, полученную при окислении питательных веществ.

Модифицированная мышь. Мышь, родной ген которой заменен модифицированным трансгеном.

Модуляция. Термин, используемый для описания действий нейромедиаторов, которые не вызывают постсинаптические потенциалы, а лишь модифицируют клеточную реакцию на возбуждающие постсинаптические потенциалы и тормозные постсинаптические потенциалы, сгенерированные другими синапсами.

Мозг. Часть центральной нервной системы, что содержится в черепной полости и состоит из полушарий, мозжечка, ствола мозга и сетчаток.

Мозговые оболочки. Три оболочки, покрывающие поверхность центральной нервной системы: твердая, паутинная и мягкая мозговая оболочка.

Мозжечок. Структура, происходящая из ромбовидного мозга, которая крепится к мосту и стволу мозга; важный центр управления движениями.

Мозолистое тело. Большая комиссура мозга, состоящая из аксонов, соединяющих два полушария мозга.

Мост. Часть рострального заднего мозга, расположенная перед мозжечком и четвертым желудочком.

Мотонейрон (двигательный нейрон). Нейрон, который образует синапсы с мышечными клетками и вызывает мышечные сокращения.

Мультиполярный нейрон. Нейрон с тремя или более нейритами.

Мускариновый АХ-рецептор. Подвид ацетилхолинового рецептора, сопряженный с G-белком.

Мягкая мозговая оболочка. Внутренняя из трех оболочек, покрывающих поверхность центральной нервной системы.

Напряжение. Сила, воздействующая на электрически заряженную частицу, представляемая символом V и измеряемая в вольтах (В); также именуется электрическим потенциалом или разностью потенциалов.

Натрий-калиевый насос. Ионный насос, который выводит из клетки Na^+ и закачивает в нее K^+, используя в качестве источника энергии аденозинтрифосфат.

Нейрит. Тонкий цилиндрический отросток, отходящий от тела нейрона; нейритами являются аксоны и дендриты.

Нейромедиатор. Химическое вещество, выделяемое пресинаптическим элементом при стимуляции, которое активирует постсинаптические рецепторы.

Нейромышечное соединение (синапс). Химический синапс между аксоном мотонейрона спинного мозга и волокном скелетной мышцы.

Нейрон. Клетка нервной системы, отвечающая за обработку информации; иначе именуется *нервной клеткой*. Большинство нейронов используют потенциалы действия, чтобы отправлять сигналы на большое расстояние, и все нейроны связываются друг с другом при помощью синаптической передачи.

Нейронная доктрина. Принцип, который гласит, что нейрон является основной функциональной единицей нервной системы и нейроны связываются друг с другом контактами, а не непрерывно.

Нейронный гребень. Примитивная эмбриональная периферическая нервная система, состоящая из нервной эктодермы, которая отделяется латерально по мере формирования нервной трубки.

Нейрофармакология. Изучение влияния лекарственных препаратов на ткани нервной системы.

Нейрофиламент. Тип промежуточных волокон нейронов, имеющих 10 нм в диаметре; важный компонент цитоскелета нейронов.

Нейруляция. Образование нервной трубки из нервной эктодермы во время эмбрионального развития.

Нерв. Пучок аксонов в периферической нервной системе.

Нервная трубка. Примитивная эмбриональная центральная нервная система, состоящая из нервной эктодермы в виде трубки.

Никотиновый АХ-рецептор. Класс ацетилхолин-зависимых ионных каналов, расположенных в различных местах, в особенности в нейромышечных синапсах.

НМДА-рецептор. Подвид рецепторов глутамата; глутамат-зависимый ионный канал, проницаемый для Na^+, K^+, и Ca^{2+}. Движение ионов в клетку через N-метил-D-аспартатный рецептор зависит от напряжения мембраны, потому что в неактивном состоянии он блокирован ионом магния.

Новая кора (неокортекс). Кора головного мозга, состоящая из шести или более слоев нейронов. Свойственна исключительно млекопитающим.

Нокаутная мышь. Мышь, у которой интересующий ген блокируется или удаляется с помощью генной инженерии.

Норадреналин (НА). Катехоламиновый нейромедиатор, синтезируемый из дофамина; иначе именуется норэпинефрином.

Норадренэргический. В отношении нейронов или синапсов, вырабатывающих или выделяющих норадреналин.

Обонятельная кора. Область коры головного мозга, связанная к обонятельной луковицей и отделенная от новой коры ринальной бороздой.

Обонятельная луковица. Структура мозга в форме луковицы, которая происходит от конечного мозга и получает входную информацию от рецепторов чувствительных нейронов.

Овершут. Часть потенциала действия, когда потенциал мембраны превышает 0 мВ.

Олигодендроцит. Клетка глии, которая образует миелин в центральной нервной системе.

Оптогенетика. Метод, позволяющий контролировать активность нейронов и состоящий во внедрении инородных генов в нейроны, которые экспрессируют мембранные каналы, открывающиеся под воздействием света.

Органелла. Мембранная структура внутри клетки; например, ядро, митохондрия, эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи.

Основание конечного мозга. Зона конечного мозга, расположенная в глубине полушарий мозга.

Относительный рефрактерный период (период относительной рефрактерности). Период времени, наступающий после деполяризации мембраны, во время которого для достижения порога возбудимости требуется больший деполяризирующий заряд, чем обычно.

Паутинная мозговая оболочка. Одна из трех мозговых оболочек, находящаяся между двумя другими — мягкой (внутренней) и твердой (внешней).

Пептидная связь. Ковалентная связь между аминогруппой одной аминокислоты и карбоксильной группой другой аминокислоты.

Пептидэргический. В отношении нейронов или синапсов, вырабатывающих или выделяющих пептидные нейромедиаторы.

Первичный сенсорный нейрон. Нейрон, который специализируется на определении сигналов из внешней среды и расположен на чувствительных поверхностях тела.

Передний корешок. Пучок аксонов двигательных нейронов, выходящих из передней части спинного мозга и объединяющихся с чувствительными корешками; образует тем самым спинномозговой нерв. Аксоны передних корешков несут информацию от спинного мозга. *См. также* Задний корешок.

Передний мозг. Область мозга, происходящая из первичного рострального эмбрионального мозгового пузыря. К переднему мозгу относятся конечный мозг и промежуточный мозг.

Передний рог. Передняя область спинного мозга, которая содержит тела нейронов.

Передний. Анатомическое направление, указывающее в сторону лица.

Переносчик. Мембранный белок, который переносит молекулы нейромедиаторов или их предшественников через мембрану и концентрирует их либо в пресинаптическом цитозоле, либо в синаптических пузырьках.

Перехват Ранвье. Пространство между двумя соседними миелиновыми оболочками, в котором аксон контактирует с внеклеточной жидкостью.

Перикарион. Центральная область клетки, содержащая ядро. Также именуется *телом клетки* или *сомой.*

Периферическая нервная система (ПНС). Элементы нервной системы, которые не относятся к головному или спинному мозгу. ПНС включает

спинальные ганглии и нервы, III–XII черепные нервы и автономную нервную систему. См. также *Центральная нервная система.*

Пирамидальная клетка. Нейрон, характеризуемый пирамидной формой и удлиненным дендритным деревом; расположен в коре мозга.

Подвид рецептора. Один из нескольких видов рецепторов, с которыми способен связываться нейромедиатор.

Покрышка среднего мозга. Часть среднего мозга, расположенная перед водопроводом среднего мозга.

Полипептид. Цепь аминокислот, соединенных пептидными связями.

Полирибосома. Группа из нескольких аминокислот, свободно плавающих в цитоплазме.

Полушария мозга. Две боковые части головного мозга, произошедшие из парных пузырей конечного мозга.

Порог. Уровень деполяризации, достаточный для возникновения потенциала действия.

Постсинаптический потенциал (ПСП). Изменение потенциала постсинаптической мембраны пресинаптическим воздействием электрического синапса или нейромедиатором, выделяемым в синапс.

Постсинаптическое уплотнение. Дифференциация постсинаптической мембраны; является местом расположения рецепторов к нейромедиаторам.

Потенциал действия. Кратковременное колебание потенциала мембраны, вызванное быстрым открытием и закрытием потенциал-зависимых ионных каналов; также известен как спайк, нервный импульс или разряд. Потенциал действия распространяется по аксону подобно волне, передавая информацию из одного места нервной системы в другое.

Потенциал-зависимый калиевый канал. Мембранный белок, образующий пору, проницаемую для K^+ и зависящую от деполяризации мембраны.

Потенциал-зависимый кальциевый канал. Мембранный белок, образующий пору, проницаемую для Ca^{2+} и зависящую от деполяризации мембраны.

Потенциал-зависимый натриевый канал. Мембранный белок, образующий пору, проницаемую для Na^+ и зависящую от деполяризации мембраны.

Принцип Дейла. Каждый нейрон представляет собой единую метаболическую систему и, следовательно, во всех его пресинаптических окончаниях должен высвобождаться один и тот же нейромедиатор.

Продолговатый мозг. Часть заднего мозга, расположенная дистальнее моста и мозжечка.

Промежуточный мозг. Зона ствола мозга, происходящая от переднего мозга. К структурам промежуточного мозга относятся таламус и гипоталамус.

Промотор. Фрагмент ДНК, который связывается в РНК-полимеразой и запускает транскрипцию гена.

Пространственная суммация. Объединение возбуждающих постсинаптических потенциалов, возникающих в более чем одном синапсе на одной клетке. *См. также* Временная суммация.

Протеинкиназа А (ПКА). Протеинкиназа, активируемая молекулой вторичного посредника цАМФ.

Протеинкиназа С (ПКС). Протеинкиназа, активируемая молекулой вторичного посредника ДАГ.

Протеинкиназа. Фермент, который фосфорилирует белки, меняя их трехмерную структурную форму и активность.

Протеинфосфатаза. Фермент, который удаляет из белков фосфатные группы.

Пузырек с плотным центром. *См. также* Секреторная гранула.

Пучок. Совокупность нейронов, что проходят вместе, но необязательно имеют одинаковые места начала и окончания.

Пятно. Небольшая, четко ограниченная группа клеток.

Ретроградный посредник. Химический посредник, который передает информацию с постсинаптической стороны синапса на пресинаптическую сторону.

Ретроградный транспорт. Перемещение веществ от терминали аксона до тела нейрона.

Рецептор, сопряженный с G-белком. Мембранный белок, который при связывании с нейромедиаторами активирует G-белки.

Рецептор. (1) Особый белок, который определяет наличие химических сигналов, таких как нейромедиаторы, и запускает клеточную реакцию на них. (2) Особая клетка, которая фиксирует стимулы в окружающей среде и генерирует нейронный отклик на них.

Рибосома. Клеточная органелла, которая собирает новые белки из аминокислот согласно инструкциям из иРНК.

Ростральный. Анатомическое направление, относящееся к стороне носа.

Сагиттальная плоскость. Анатомическая плоскость, параллельная средней сагиттальной плоскости.

Сальтаторное проведение. Вид распространения потенциала действия, при котором миелиновая оболочка, заставляя электрический ток передаваться от перехвата к перехвату, обеспечивает высокую скорость проведения потенциала действия.

Секреторная гранула. Сферический пузырек диаметром около 100 нм, окруженный мембраной и содержащий растворимый белок, предназначенный для секреции путем экзоцитоза; белок выглядит темным при электронной микроскопии, отсюда другое название секреторной гранулы — пузырек с плотным центром.

Серое вещество. Общий термин для описания скопления тел нейронов в центральной нервной системе; при разрезе свежего мозга нейроны имеют сероватый цвет. *См. также* Белое вещество.

Серотонин (5-ГТ). Аминовый нейромедиатор, 5-гидрокситриптамин.

Серотонинэргический. Касается нейронов или синапсов, которые вырабатывают или выделяют серотонин.

Синапс. Зона контакта, в которой нейрон передает информацию другой клетке.

Синаптическая интеграция. Процесс, во время которого множественные ВПСП и ТПСП комбинируются в одном постсинаптическом нейроне, в некоторых случаях запуская один или несколько потенциалов действия.

Синаптическая передача. Процесс передачи информации от одной клетки к другой посредством синапса.

Синаптическая щель. Пространство, разделяющее пресинаптическую и постсинаптическую мембраны нейронов.

Синаптический пузырек. Окруженная мембраной структура диаметром около 50 нм, содержащая нейромедиатор и расположенная в месте синаптического контакта.

Синтез белка. Процесс сборки молекулы белка в цитоплазме клетки согласно инструкциям, заложенным в генах.

Следовая гиперполяризация. Гиперполяризация, наступающая после сильной деполяризации мембраны; последняя фаза потенциала действия, также называемая положительным андершутом.

Сома. Центральная область нейрона, содержащая ядро; также называется телом клетки или перикарионом.

Соматическая ПНС. Часть периферической нервной системы, которая иннервирует кожу, суставы и скелетные мышцы.

Спайк-инициирующая зона. Область на оболочке нейрона, где обычно генерируется потенциал действия, характеризуемая высокой плотностью потенциал-зависимых натриевых каналов.

Спинной мозг. Элемент центральной нервной системы, расположенный в позвоночнике.

Спинномозговая жидкость (СМЖ). В центральной нервной системе жидкость, вырабатываемая хороидной (сосудистой) оболочкой и заполняющая желудочковую систему мозга и подпаутинное пространство.

Спинномозговой ганглий. Собрание нейронов ПНС; спинномозговой ганглий содержит тела чувствительных нейронов, аксоны которых проникают в спинной мозг через задние корешки.

Спинномозговой нерв. Нерв, который отходит от спинного мозга и иннервирует тело.

Сплайсинг РНК. Процесс, в котором удаляются интроны, фрагменты первичного транскрипта РНК, не кодирующие белок.

Срединная линия. Невидимая линия, которая условно разделяет нервную систему на правую и левую половину.

Средний мозг. Область мозга, произошедшая из среднего первичного эмбрионального мозгового пузыря; к его структурам относятся крыша мозга и покрышка среднего мозга.

Стадия, лимитирующая скорость. В серии химических реакций, приводящих к образованию химического вещества, один шаг, который ограничивает скорость синтеза.

Ствол мозга. Средний мозг, промежуточный мозг, мост и продолговатый мозг. (Некоторые анатомы не относят сюда промежуточный мозг.)

Субстанция. Группа связанных нейронов где-то в глубине мозга, обычно с менее четкими краями, чем ядра.

Суммация ВПСП. Простая форма синаптической интеграции, когда возбуждающие постсинаптические потенциалы комбинируются, вызывая более сильную постсинаптическую деполяризацию.

Таламус. Задняя часть промежуточного мозга, имеющая обширные связи с новой корой мозга.

Твердая мозговая оболочка. Наружная из трех оболочек, покрывающих элементы ЦНС.

Тело клетки. Центральная область нейрона, содержащая ядро; иначе именуемое сомой или перикарионом.

Теменная доля. Область мозга, расположенная под теменной костью.

Терминаль аксона. Конечная зона аксона.

Терминальная бляшка. Конечная зона аксона, обычно является местом синаптического контакта с другой клеткой; иначе именуемая *терминалью аксона.*

Терминальная крона. Разветвления окончания терминали аксона в одной зоне нервной системы.

Тетродотоксин. Токсин, останавливающий прохождение Na^+ через потенциал-зависимые натриевые каналы, тем самым блокируя потенциалы действия.

Тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП). Изменение потенциала постсинаптической мембраны вследствие действия синаптических нейромедиаторов, которое снижает возможность постсинаптического нейрона генерировать потенциал действия.

Тракт. Группа аксонов центральной нервной системы, имеющая общее место начала и общий пункт назначения.

Трансгенная мышь. Мышь, которой внедряются и экспрессируются сторонние гены; такие новые гены называют *трансгенами.*

Транскрипция. Процесс синтеза молекулы иРНК согласно инструкциям, закодированным в ДНК.

Трансляция. Процесс синтеза молекулы белка согласно инструкциям, переносимым молекулой иРНК.

Третий желудочек. Полость в промежуточном мозге, заполненная спинномозговой жидкостью.

Униполярный нейрон. Нейрон с одним-единственным нейритом.

Уравнение Гольдмана. Математическое уравнение, позволяющее предсказать потенциал мембраны, исходя из концентрации ионов и проницаемости к ним мембраны.

Уравнение Нернста. Математическое соотношение, используемое для вычисления равновесного ионного потенциала.

Фаза нарастания (восходящая). Первая часть потенциала действия, что характеризуется быстрой деполяризацией мембраны.

Фаза спада (нисходящая). Часть потенциала действия, что характеризуется быстрым спадом мембранного потенциала от положительного до отрицательного.

Фактор транскрипции. Белок, который регулирует связывание РНК-полимеразы с промотором гена.

Фиксация мембранного потенциала. Метод, который позволяет исследователю зафиксировать мембранный потенциал на отрезке мембраны, пока измеряется ток через ионные каналы.

Фосфолипаза С (ФЛС). Преобразует мембранный фосфолипид фосфотидилинозитол-4,5-дифосфат в молекулы вторичных посредников диацилглицерола (ДАГ) и инозитолтрифосфата ($ИФ_3$).

Фосфолипидный бислой. Основа мембраны нейрона; образует барьер для водорастворимых ионов.

Фосфорилирование. Биохимическая реакция, в ходе которой фосфатная группа (PO_4^{2-}) переносится с молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) на другую молекулу. Фосфорилирование белков протеинкиназами меняет их биологическую активность.

Химический синапс. Синапс, в котором пресинаптическая активность стимулирует выделение нейромедиатора, активирующего рецепторы постсинаптической мембраны.

Холинэргический. В отношении нейронов и синапсов, вырабатывающих и выделяющих ацетилхолин.

Хромосома. Структура клеточного ядра, которая содержит одну непрерывную спираль ДНК.

цАМФ. *См. также* Циклический аденозинмонофосфат.

Центральная борозда. Борозда головного мозга, разделяющая лобную и теменную доли.

Центральная нервная система (ЦНС). Головной мозг (включая сетчатку) и спинной мозг. *См. также* Периферическая нервная система.

Центральный канал спинного мозга. Пространство внутри спинного мозга, заполненное спинномозговой жидкостью.

Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Вторичный посредник, получаемый из аденозинтрифосфата при воздействии аденилатциклазы.

Цитоархитектура. Взаимное расположение тел нейронов в разных отделах мозга.

Цитоархитектурная карта. Обычно карта коры мозга, основанная на различиях цитоархитектуры различных зон.

Цитозоль. Водянистая жидкость внутри клетки.

Цитоплазма. Клеточное вещество, кроме ядра клетки, удерживаемое оболочкой клетки и содержащее органеллы.

Цитоскелет. Внутренний каркас, придающий клетке характерную форму; состоит из микротрубочек, нейрофиламентов и микрофиламентов.

Черепные нервы. Двенадцать пар нервов, которые выходят по обе стороны ствола мозга и нумеруются спереди назад; I черепной нерв является по сути обонятельным трактом, а II является зрительным нервом; они оба являются элементами ЦНС; III–XII черепные нервы принадлежат к периферической нервной системе и выполняют различные функции.

Четвертый желудочек. Полость в заднем мозге, заполненная спинномозговой жидкостью.

Шероховатый эндоплазматический ретикулум (шероховатый ЭР). Мембранная органелла клетки, к внешней оболочке которой прикреплено большое количество рибосом; место синтеза мембранных белков или белков, которым предназначено быть окруженными оболочкой.

Шипиковый нейрон. Нейрон с шипами на дендритах.

Шунтирующее торможение. Форма синаптического торможения, при которой главной целью является снижение сопротивления мембраны, таким образом сбрасывается деполяризирующий заряд, создаваемый возбуждающими синапсами.

Щелевой контакт (щелевое соединение). Особое соединение, при котором образуется узкая щель между двумя клетками, заполненная белковыми каналами (коннексонами), позволяющими напрямую переходить ионам из одной клетки в другую.

Экзоцитоз. Процесс выделения веществ из внутриклеточных пузырьков во внеклеточное пространство путем слияния оболочки пузырька с клеточной оболочкой. *См. также* Эндоцитоз.

Экспрессия гена. Процесс переписывания информации с гена на информационную РНК; ген является последовательностью ДНК, несущей информацию о структуре одного белка.

Электрическая проводимость. Относительная способность электрического заряда переходить из одной точки в другую, представляемая символом G и измеряемая в Сименсах (S). Электропроводимость противоположна сопротивлению и связана с силой тока и напряжением законом Ома.

Электрический потенциал. Сила, приложенная к заряженным частицам, представляемая символом V и измеряемая в вольтах (В); иначе называется разностью потенциалов или напряжением.

Электрический синапс. Синапс, в котором электрический ток напрямую переходит из одной клетки в другую через щелевые контакты.

Электрический ток. Направленное движение заряженных частиц под действием электрического поля.

Электрическое сопротивление. Относительная неспособность электрического заряда переходить из одной точки в другую, представляемая символом R и измеряемая в омах (Ом). Сопротивление противоположно электропроводности и связано с силой тока и напряжением посредством закона Ома.

Эндоканнабиноиды (эндогенные каннабиноиды). Вид ретроградных посредников, способные выделяться из постсинаптических нейронов и воздействовать на пресинаптические терминали аксонов.

Эндоцитоз. Процесс, во время которого фрагмент оболочки клетки отделяется и отграничивается, превращаясь во внутриклеточный пузырек. См. также *экзоцитоз.*

Эпендимальная клетка (эпендимоцит). Тип клеток глии, выстилающих полость желудочков мозга.

Эфферентный. Указывает направление передачи информации аксонами — *от* определенной точки.

Ядро. (1) Клеточная органелла сферической формы, содержащая хромосомы; (2) Четко ограниченная группа нейронов, обычно в глубине мозга.

Нейронауки — новий напрямок у дослідницькій діяльності, що об'єднує нейробіологію, хімію, фізику, психологію, фізіологію, когнітивістику та навіть філософію. У першому томі цього видання розглядаються основи функціонування мозку та розкриваються принципи та механізми, що відповідають за розвиток, організацію, обробку інформації та різноманітні функції нервової системи в цілому і головного мозку зокрема. Ви дізнаєтеся про досягнення сучасної науки, що дозволяє побачити процеси на рівні клітини, та ознайомитеся з основними напрямками дослідження мозку. Книга призначена для тих, хто вивчає медицину, нейробіологію, нейрофізіологію, а також для всіх, хто цікавиться нейронауками.

Науково-популярне видання

Беар, Марк Ф., **Коннорс**, Баррі У., **Парадізо**, Майкл А.

Нейронауки. Дослідження мозку, в трьох томах, том 1
4-е видання

(Рос. мовою)

Зав. редакцією *Н. М. Макарова*

Із загальних питань звертайтеся до видавництва "Діалектика" за адресою:
info@dialektika.com, http://www.dialektika.com

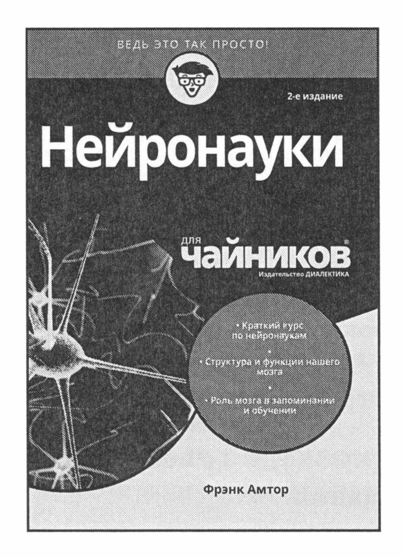
Підписано до друку 16.09.2020. Формат 60x90/16
Ум. друк. арк. 26,0. Обл.-вид. арк. 25,4
Зам. № 20-2406

Видавець ТОВ "Комп'ютерне видавництво "Діалектика"
03164, м. Київ, вул. Генерала Наумова, буд. 23-Б.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6758 від 16.05.2019.

Надруковано ТОВ "АЛЬФА ГРАФІК "
03067, м. Київ, вул. Машинобудівна, 42
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6838 від 09.07.2019.

НЕЙРОНАУКИ ДЛЯ ЧАЙНИКОВ
2-Е ИЗДАНИЕ

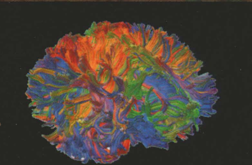
Фрэнк Амтор



www.dialektika.com

Книга знакомит читателя с основами нейронаук — области знаний, занимающейся изучением структуры и работы человеческого мозга и их влияния на физиологические и психологические процессы, состояний и поведения. Автор — специалист по нейробиологии и психологии — объясняет, какие процессы высшей нервной деятельности лежат в основе наших мыслей, представлений и поступков. Из книги вы узнаете о строении и работе мозга и нервной системы, о том, как нервная деятельность работает в координации с прочими процессами организма человека, о том, как связаны физиология и сознание, и о многом другом. Книга будет интересна читателям, которые изучают нейронауки и психологию, а также всем, кто интересуется процессами, лежащими в основе высшей нервной деятельности человека.

ISBN 978-5-907144-87-3 **в продаже**



НЕЙРОНАУКИ

Исследование мозга

М. Беар
Б. Коннорс
М. Парадизо

Нейронауки раскрывают тайны мозга

Нейронауки — новое направление в исследовательской деятельности, объединяющее нейробиологию, химию, физику, психологию, физиологию, когнитивистику и даже философию. В первом томе настоящего издания рассматриваются основы функционирования мозга и раскрываются принципы и механизмы, отвечающие за развитие, организацию, обработку информации и разнообразные функции нервной системы в целом и головного мозга в частности. Вы узнаете о достижениях современной науки, позволяющей увидеть процессы на уровне клетки, и ознакомитесь с основными направлениями исследования мозга. Книга предназначена для изучающих медицину, нейробиологию, нейрофизиологию, а также для всех, кто интересуется нейронауками.

В томе 1

Все иллюстрации к книге в цветном варианте доступны по адресу
`http://go.dialektika.com/neuroscience`

Комп'ютерне видавництво
"ДІАЛЕКТИКА"
www.dialektika.com

